

PCT/JP 2004/011945

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

13.08.2004

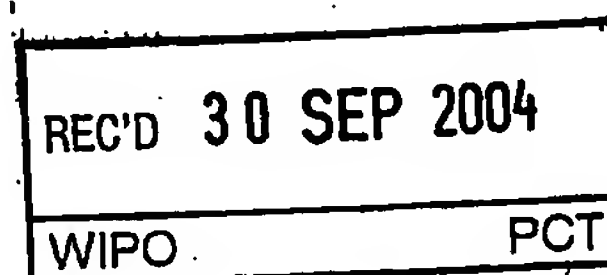
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月15日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-207632  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-207632]

出願人 萬有製薬株式会社  
Applicant(s):

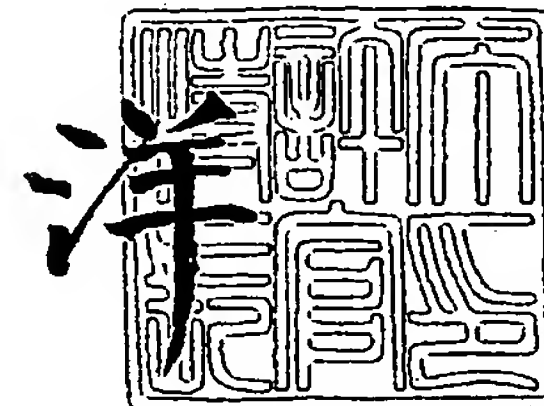


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3083593

【書類名】 特許願

【整理番号】 0321

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 岸野 博之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 守谷 実

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 坂本 俊浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 高橋 秀和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 桜庭 俊司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 鈴木 隆雄

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 金谷 章生

## 【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目2番3号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(3270)3222

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

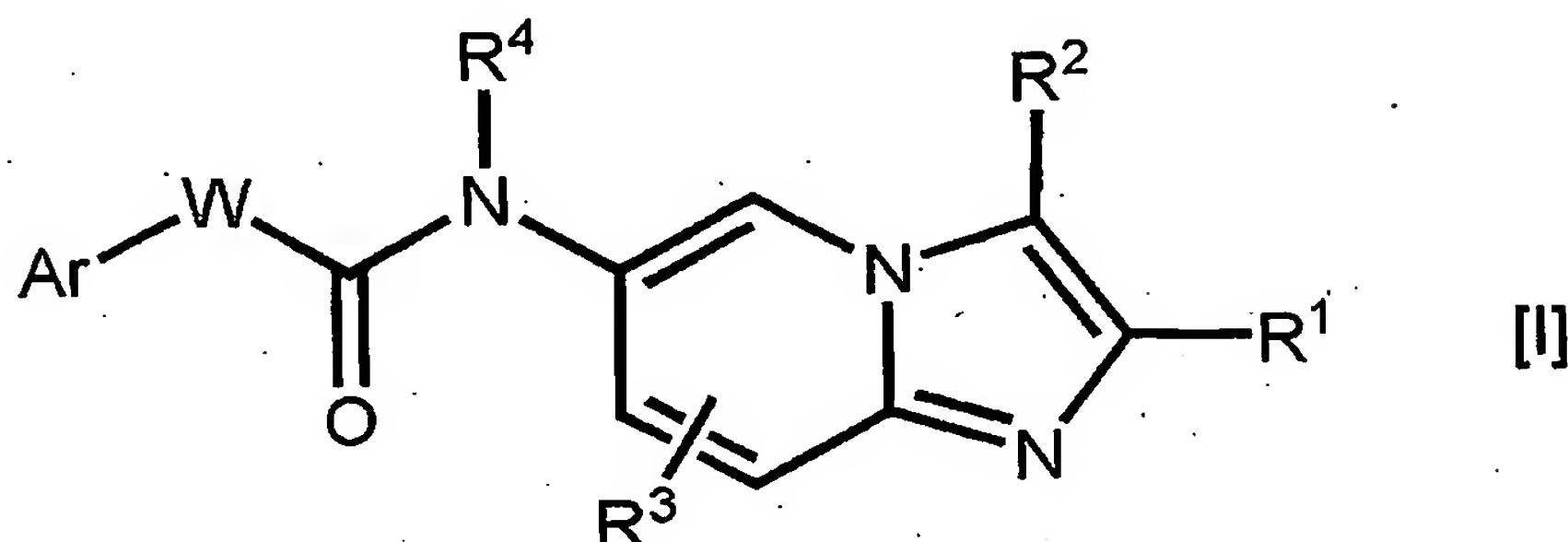
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イミダゾピリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- 4)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{0-4}$  アルキル基、
- 5)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 6) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 7)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、
- 8)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、及び
- 9) 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル- $C_{0-4}$  アルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで  $C_{1-6}$  アルキル部分は、 $R^5$  で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は  $R^6$  で置換されていてもよく、そして  $R^1$  及び  $R^2$  は、同時に水素原子となることはなく、又は

$R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$  を形成し、 $m$  は、3 ~ 6 の整数を表し、ここでメチレン基を構成する 1 又は 2 個の水素原子は、 $R^6$  で置換されていてもよく、

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

R<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>又はオキソ基を表し、

Wは、

- 1) 結合手(単結合)
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4

のアルキレン基、又は、

5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数 2 ~ 4 のアルケニレン基、を表し、そして上記 2) から 5) の各置換基は  $R^5$  で置換されていてもよく、

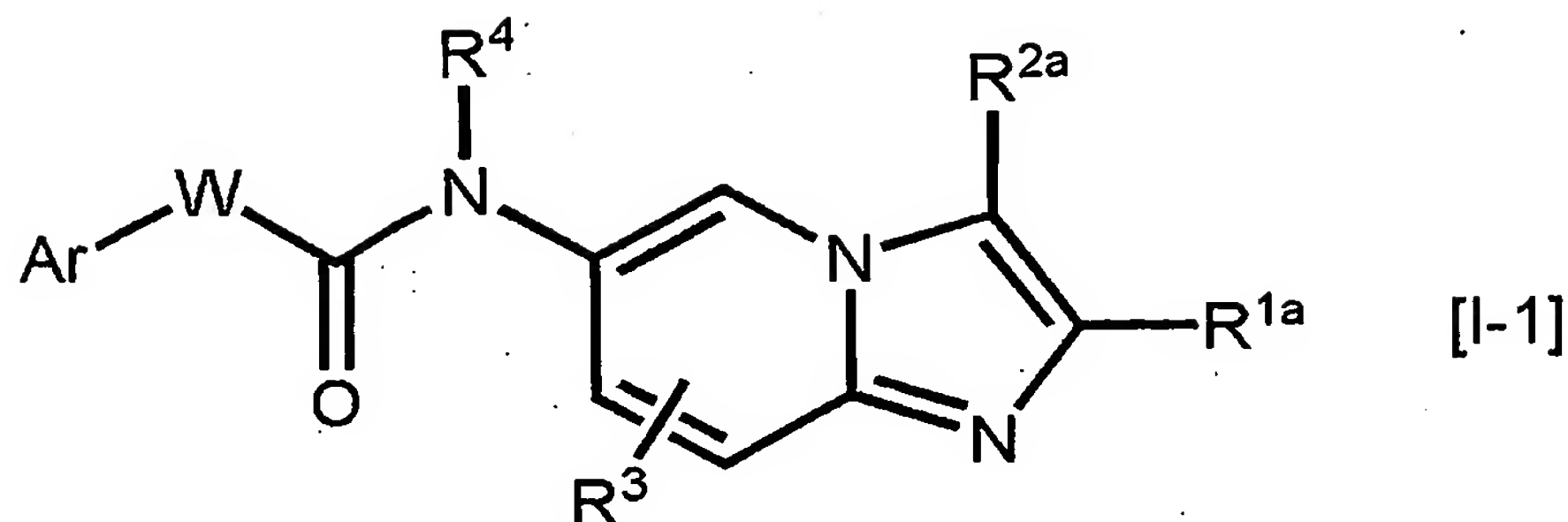
$A_r$  は、 $R^7$  で置換されていてもよい芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基は、

- 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 3) ピリジニル基、
- 4) ピリミジニル基、
- 5) ピリダジニル基、
- 6) ピラジル基、
- 7) ピラゾール基、
- 8) ピロリル基、
- 9) イミダゾリル基、
- 10) トリアゾリル基、
- 11) オキサゾリル基、
- 12) イソキサゾリル基、
- 13) オキサジアゾリル基、
- 14) チアゾリル基、
- 15) イソチアゾリル基、
- 16) チアジアゾリル基、及び
- 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択される置換基を表し、

$R^7$  は、 $R^5$  若しくは  $OAr$  を表す。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項 2】 一般式 [I-1]

【化2】



【式中、

R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 4) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル基、
- 5) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 6) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 7) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここでC<sub>1-6</sub>アルキル部分は、R<sup>5a</sup>で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分はR<sup>6</sup>で置換されていてもよく、そしてR<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は、同時に水素原子となることはなく、又は

R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>が一緒になって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-を形成し、mは、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、R<sup>6</sup>で置換されていてもよく、

R<sup>5a</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキ

シカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、W及びA<sub>r</sub>は、請求項1に記載のものと同義である。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。

【請求項3】 R<sup>1</sup>又はR<sup>1a</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基である請求項1又は請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>2</sup>又はR<sup>2a</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基又はC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基である、請求項1～3のいずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項5】 3～8員のヘテロシクロアルキル部分が、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル及びピペリジニルよりなる群から選択されるものである、請求項1又は請求項2に記載の化合物。

【請求項6】 R<sup>3</sup>が、水素原子、メチル基又はメトキシ基である請求項1～5のいずれかの請求項に記載の化合物。

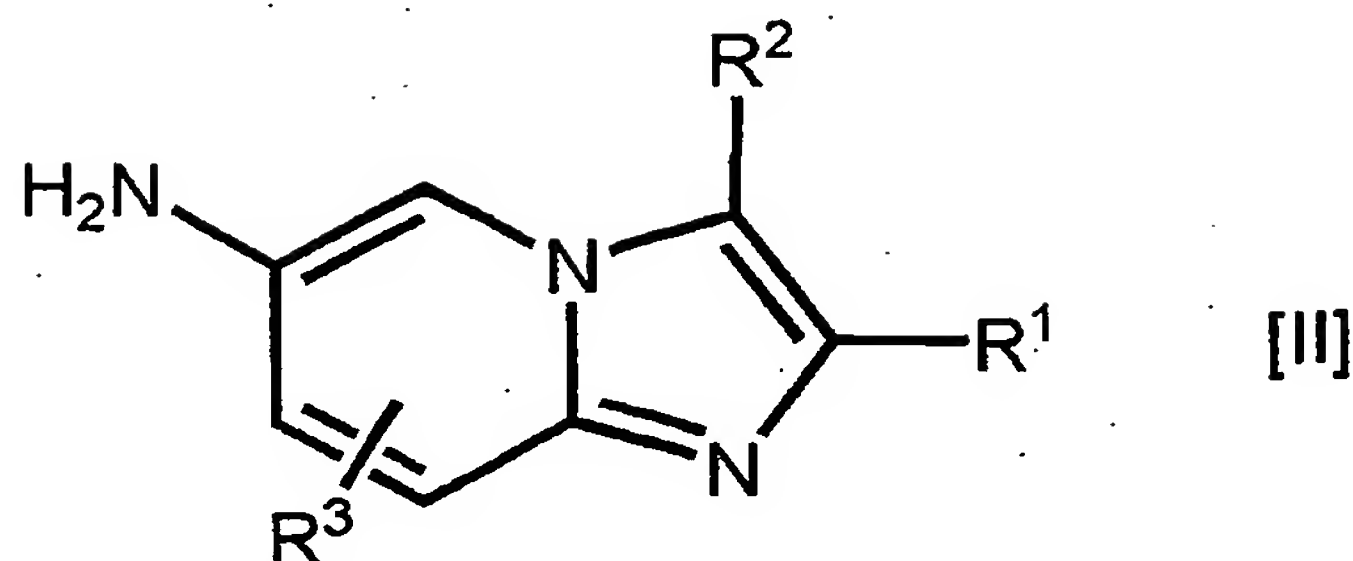
【請求項 7】  $R^4$ が、水素原子又はメチル基である請求項 1～6 のいずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項 8】 Wが、1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基及びオキシメチレン基よりなる群から選択されるものである請求項 1～7 のいずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項 9】 Ar が、ピロール-1-イル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基よりなる群から選択される基である請求項 1～8 のいずれかの請求項に記載の化合物。

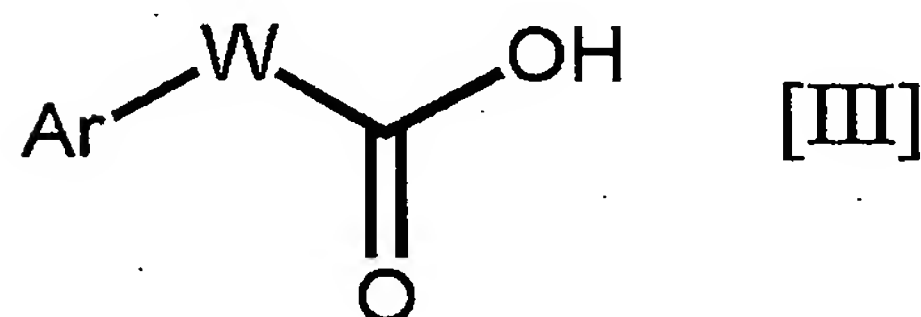
【請求項 10】 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、  
1) 一般式 [II]

【化3】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、請求項1に記載のものと同義である。〕で表される化合物と、一般式〔III〕

【化4】



〔式中、 $A_r$ 及び $W$ は、請求項1に記載のものと同義である。〕で表される化合物とをアミド化する工程、

2)  $R^4$ が水素原子ではない場合、前記工程で得られた化合物と一般式〔IV〕



〔式中、 $X_1$ は、脱離基を表し、 $R^4$ は、請求項1に記載のものと同義である。〕で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法。

【請求項11】 請求項1～9に記載の化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

【請求項12】 請求項1～9に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項13】 請求項1～9に記載の化合物を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚

色素沈着の予防剤又は治療剤。

【請求項14】 肥満症の予防剤又は治療剤である請求項13に記載の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の分野において有用なイミダゾピリジン誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである [ネイチャー (Nature)、305巻、321頁 (1983年)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている [インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁 (1991年); トレンツ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁 (1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており [ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁 (1992年)]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。

【0003】

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob/obマウス、db/dbマウス、AY/aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告されている[ネイチャー(Nature)、380巻、243頁(1996年)；ダイアベテス(Diabetes)、47巻、294頁(1998年)；バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications)、268巻、88頁(2000年)；モレキュラー・ブレイン・リサーチ(Molecular Brain Research)、92巻、43頁(2001年)]。

#### 【0004】

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され[ネイチャー(Nature)、380巻、243頁(1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁(1998年)]。

#### 【0005】

反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション(The Journal of Clinical Investigation)、107巻、379頁(2001年)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・フ

ァクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている [ペプタイズ (Peptides)、17巻、171頁 (1996年) ; ペプタイズ (Peptides)、18巻、1095頁 (1997年) ; ペプタイズ (Peptides)、15巻、757頁 (1994年) ; ジャーナル・オブ・ニューロエンドクリノロジー (Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁 (1996年) ; クリティカル・レビューズ・イン・ニューロバイオロジー (Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁 (1994年) ]。

【0006】

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体 (MCH-1R又はSLC-1) および2型受容体 (MCH-2R又はSLT) の少なくとも2種類の受容体が知られている [ネイチャー (Nature)、400巻、261頁 (1999年) ; ネイチャー (Nature)、400巻、265頁 (1999年) ; バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、261巻、622頁 (1999年) ; ネイチャー・セル・バイオロジー (Nature Cell Biology)、1巻、267頁 (1999年) ; フェブス・レターズ (FEBS Letters)、457巻、522頁 (1999年) ; バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、283巻、1013頁 (2001年) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、20125頁 (2001年) ; プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of t

he National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7564頁(2001年); プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7576頁(2001年); ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、34664頁(2001年); モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、60巻、632頁(2001年)]。

## 【0007】

なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[ゲノミクス (Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ (Molecular Medicine Today)、6巻、43頁(2000年); トレンツ・イン・ニューロサイエンス (Trends in Neuroscience)、24巻、527頁(2001年)]。

## 【0008】

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在するこ

とが報告されている [ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、109巻、923頁 (2002年)]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、また、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、289巻、44頁 (2001年)；ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁 (1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁 (1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年)]。

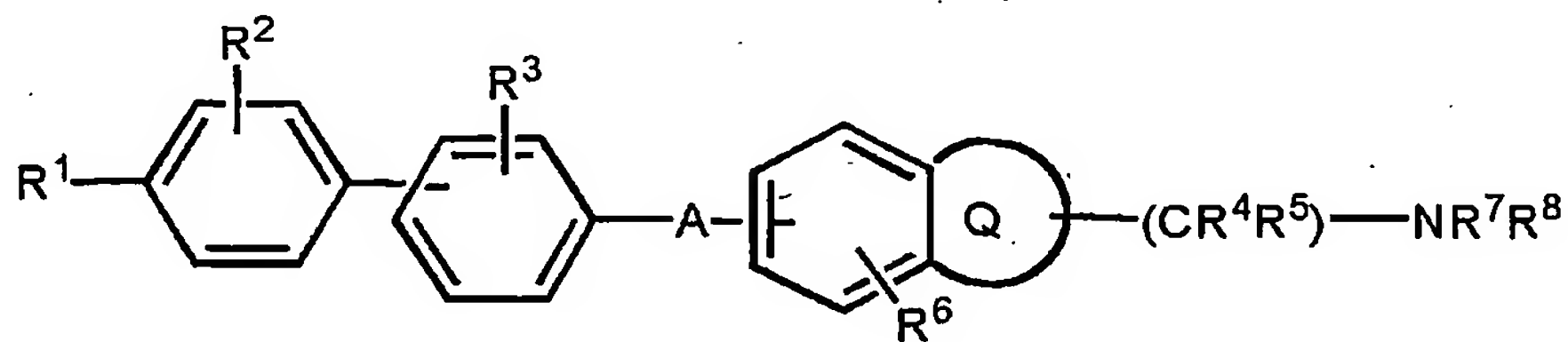
#### 【0009】

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

#### 【0010】

本発明の化合物に類似する化合物としては、例えば、特表平10-500960号には、以下の化合物が開示されている。

## 【化5】



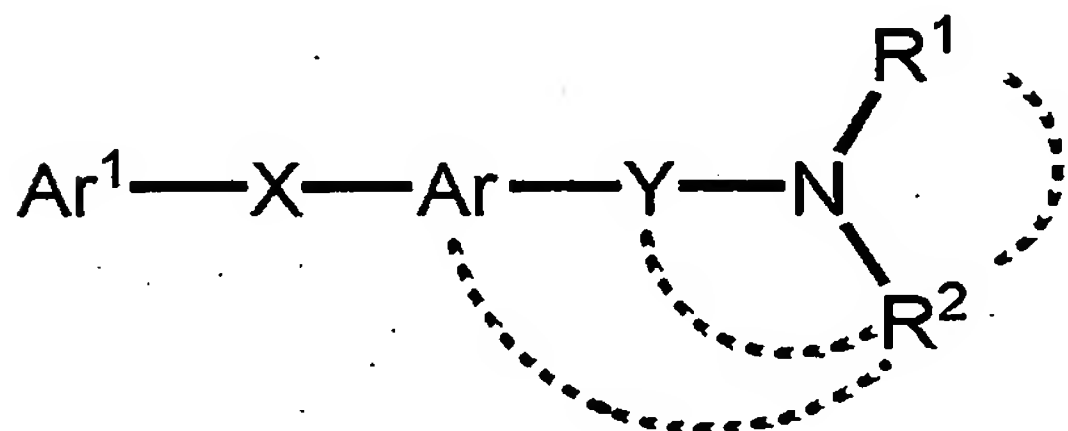
## 【0011】

この化合物は、5HT1D-アンタゴニスト活性を有するものであり、インドール骨格、インドリン骨核等を包含するものであるが、イミダゾピリジン骨核は包含せず、又、本発明の化合物とは作用メカニズム及び用途が異なるものである。

## 【0012】

一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公報WO01/21577号パンフレット、国際公報WO01/82925号パンフレット、特開2002-3370号等に記載がある。特にWO01/82925号では、下記式の化合物がメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として開示されている。

## 【化6】



## 【0013】

この引例では、Arとしてイミダゾピリジン環の例示はなく、又、イミダゾピリジン環の特定の部位に特定の置換基を採用した化合物、及びその製造方法についての具体的な開示もなく、したがって、WO01/82925号パンフレットを見た当業者であっても本発明のイミダゾピリジン誘導体がメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として優れた作用を有することについて容易に到達することはできない。

## 【0014】

## 【特許文献1】

国際公開第WO01/82925号パンフレット

## 【特許文献2】

国際公開第WO01/21577号パンフレット

## 【特許文献3】

特開 2002-3370号公報

## 【0015】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、MCHがMCH-1Rに結合することを拮抗する作用を有するイミダゾピリジン誘導体を提供するとともに、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

## 【0016】

## 【課題を解決するための手段】

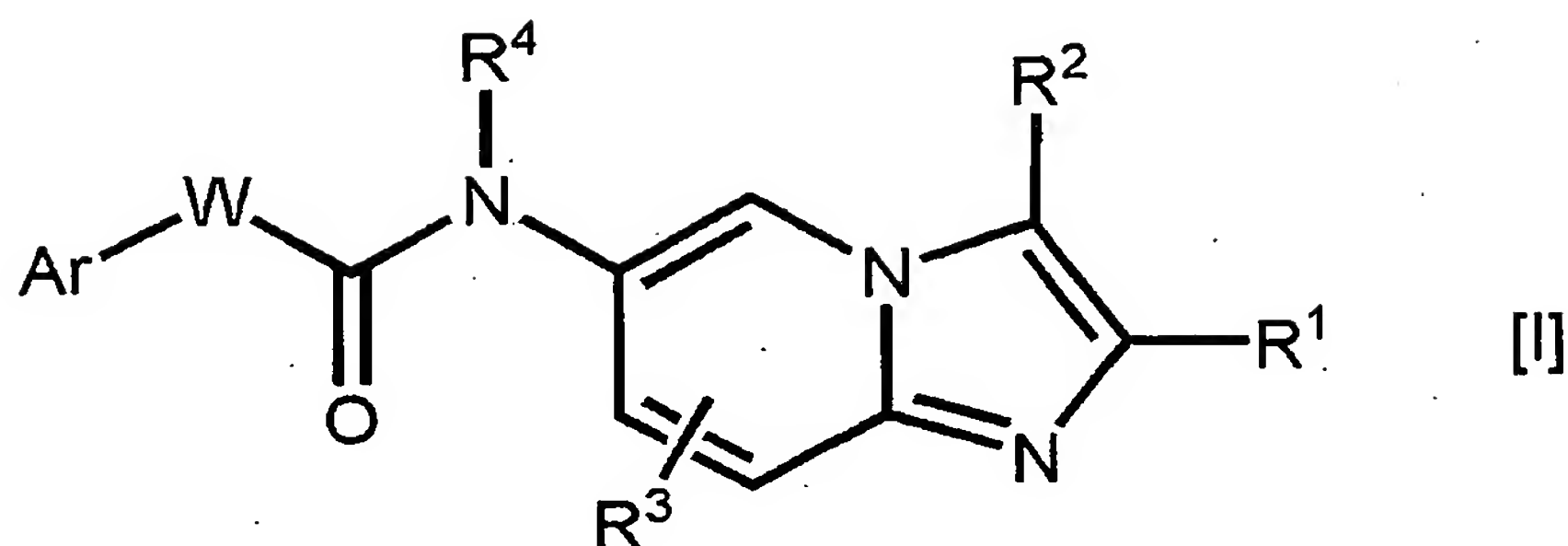
本発明者らは、MCH-1RへのMCHの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、イミダゾピリジン骨核の2位、3位及び6位に特定の置換基を有することを特徴とするイミダゾピリジン誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物がMCH-1R拮抗剤として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

## 【0017】

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]

【化7】



〔式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 4) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル基、
- 5) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 6) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 7) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここでC<sub>1-6</sub>アルキル部分は、R<sup>5</sup>で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分はR<sup>6</sup>で置換されていてもよく、そしてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同時に水素原子となることはなく、又は

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-を形成し、mは、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、R<sup>6</sup>で置換されていてもよく、

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは

水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

R<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>又はオキソ基を表し、

Wは、

- 1) 結合手(単結合)
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基、又は
- 5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルケニレン基、を表し、そして上記2)から5)の各置換基はR<sup>5</sup>で置換されていてもよく、

A<sub>r</sub>は、R<sup>7</sup>で置換されていてもよい芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基は、

- 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 3) ピリジニル基、
- 4) ピリミジニル基、
- 5) ピリダジニル基、
- 6) ピラジル基、
- 7) ピラゾール基、
- 8) ピロリル基、
- 9) イミダゾリル基、
- 10) トリアゾリル基、
- 11) オキサゾリル基、
- 12) イソキサゾリル基、
- 13) オキサジアゾリル基、
- 14) チアゾリル基、
- 15) イソチアゾリル基、
- 16) チアジアゾリル基、及び
- 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択される置換基を表し、

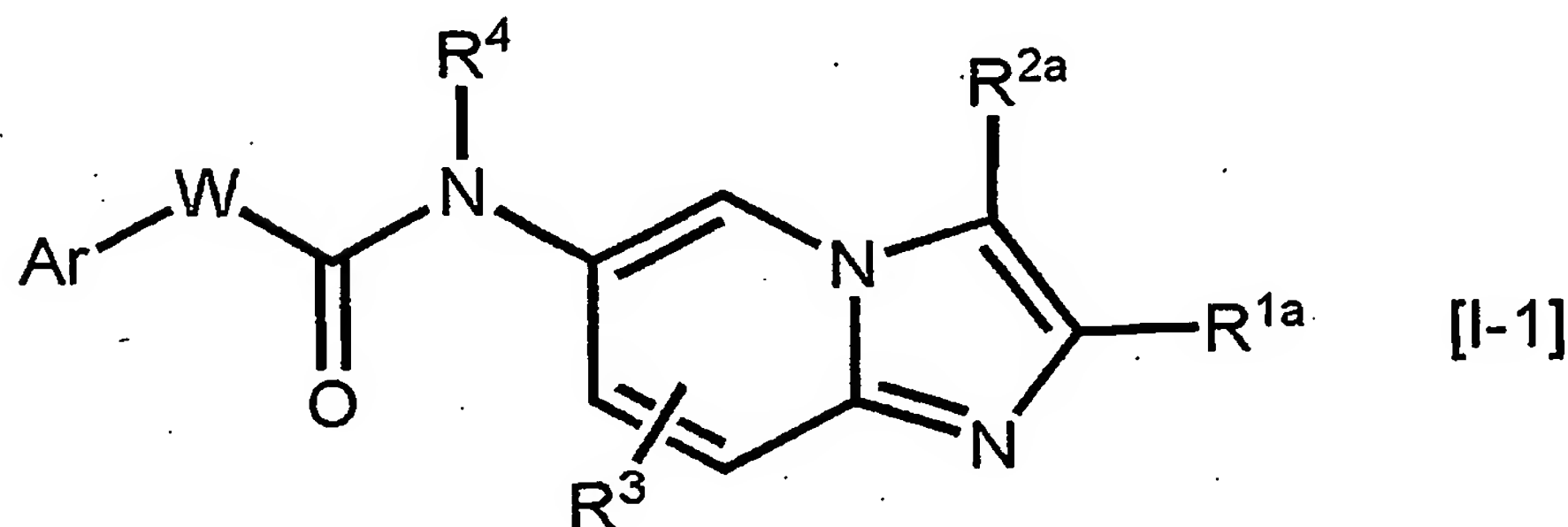
R<sup>7</sup>は、R<sup>5</sup>若しくはO A<sub>r</sub>を表す。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、に関する。

【0018】

更に本発明は、

(2) 一般式 [I-1]

【化 8】



〔式中、

R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3) C<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 4) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル基、
- 5) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 6) ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、
- 7) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、
- 8) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、
- 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここでC<sub>1-6</sub>アルキル部分は、R<sup>5a</sup>で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分はR<sup>6</sup>で置換されていてもよく、そしてR<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は、同時に水素原子となることはなく、又は

R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>が一緒になって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-を形成し、mは、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、R<sup>6</sup>で置換されていてもよく、

R<sup>5a</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキ

シカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基及びピリドン基よりなる群から選択される置換基を表し、

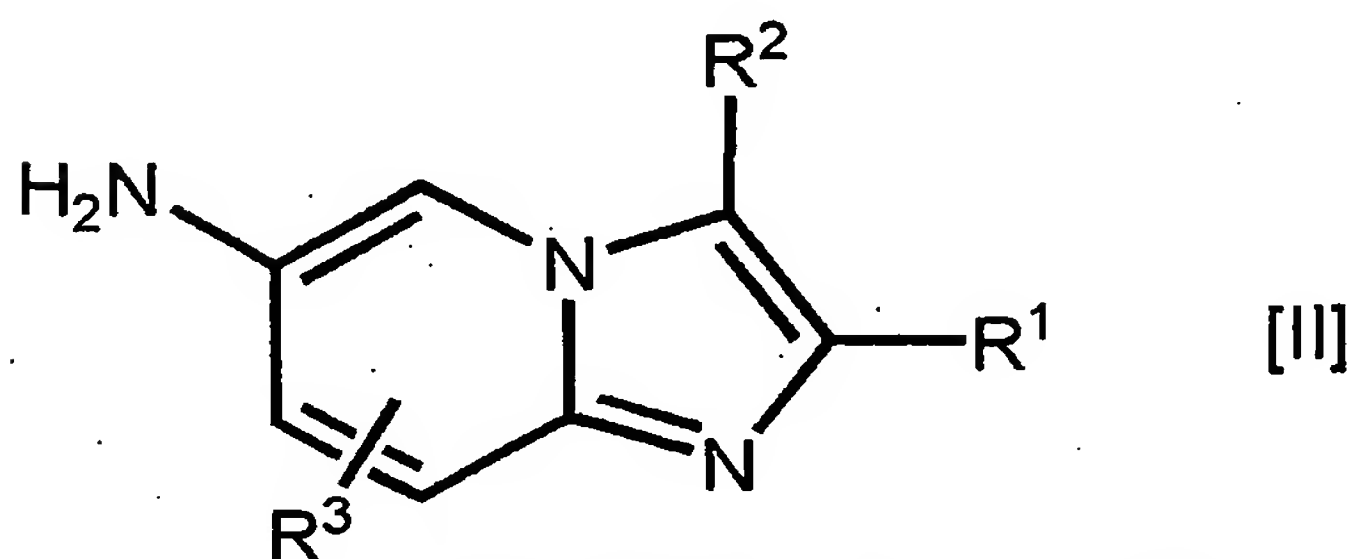
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、W及びA<sub>r</sub>は、(1)に記載のものと同義である。] で表されるイミダゾピリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、

【0019】

(3) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、

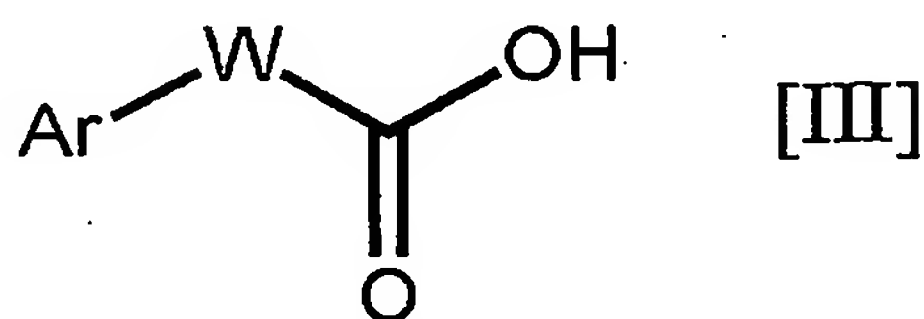
1) 一般式 [II]

【化9】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [III]

【化10】



〔式中、Ar及びWは、前記に同じである。〕で表される化合物とをアミド化する工程、

2) R<sup>4</sup>が水素原子ではない場合、前記工程で得られた化合物と一般式〔IV〕



〔式中、X<sub>1</sub>は、脱離基を表し、R<sup>4</sup>は、前記に同じである。〕で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法、

(4) (1)又は(2)に記載の化合物を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤、

(5) (1)又は(2)に記載の化合物を含有する医薬組成物、

(6) (1)又は(2)に記載の化合物を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤、に関する。

【0020】

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0021】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0022】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、炭素数1～6のアルキル基、即ち炭素数1～

6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

#### 【0023】

「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基」としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

#### 【0024】

「オキソ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基を形成する基を意味し、例えば、R<sup>5</sup>の場合、2つのR<sup>5</sup>とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

#### 【0025】

「フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」には、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキル基の水素原子の一部若しくは全部がフッ素原子で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル基が包含され、後者のフッ素原子で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル基として具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

#### 【0026】

「水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」には、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキル基の水素原子の一部が水酸基で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル基が包含され、後者の水酸基で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル基として具体的にはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が

挙げられる。

【0027】

「フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基」には、酸素原子にC<sub>1-6</sub>アルキル基又はフッ素原子で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル基が結合した基が包含され、具体的にはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0028】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0029】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0030】

「C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基」は、C<sub>1-6</sub>アルキル基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基と置換した基であり、具体的にはメトキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロピルオキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

【0031】

「C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基にC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基が結合した基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、n

ーブチルオキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0032】

「(C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル) アミノ基」は、アミノ基にC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0033】

「(C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりにC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には(メトキシカルボニル)メチルアミノ基、(エトキシカルボニル)メチルアミノ基、(n-プロピルオキシカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0034】

「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基」は、カルボニル基にC<sub>1-6</sub>アルキル基が結合した基であり、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

#### 【0035】

「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子にC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0036】

「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0037】

「(C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基と置換した基であり、(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルアミノ基、(n-プロピルカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

【0038】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0039】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の2つの水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0040】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、n-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、n-ブチルカルバモイルアミノ基、sec-ブチルカルバモイルアミノ基、tert-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0041】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(n-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(sec-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(tert-ブチ

ル) カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0042】

「(モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(モノメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[モノ(n-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

【0043】

「(ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル) C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」は、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(ジエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

【0044】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、n-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、n-ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0045】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0046】

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」は、スルホニル基にC<sub>1-6</sub>アルキル基が結合した基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-

ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0047】

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0048】

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基」は、「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニル (メチル) アミノ基、エチルスルホニル (メチル) アミノ基、(n-プロピル) スルホニル (メチル) アミノ基等が挙げられる。

【0049】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基にC<sub>1-6</sub>アルキル基が結合した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ (n-プロピル) スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ (n-ブチル) スルファモイル基、モノ (sec-ブチル) スルファモイル基、モノ (tert-ブチル) スルファモイル基等が挙げられる。

【0050】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基にジC<sub>1-6</sub>アルキル基が結合した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジ (n-プロピル) スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ (n-ブチル) スルファモイル基、ジ (sec-ブチル) スルファモイル基、ジ (tert-ブチル) スルファモイル基等が挙げられる。

【0051】

「(モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル) アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には (モノメチルスルファモイル) アミノ基、(モノエチルスルファモイル) アミノ

基、[モノ(n-プロピル)スルファモイル]アミノ基、(モノイソプロピルスルファモイル)アミノ基、[モノ(n-ブチル)スルファモイル]アミノ基、[モノ(sec-ブチル)スルファモイル]アミノ基、(tert-ブチルスルファモイル)アミノ基等が挙げられる。

#### 【0052】

「(ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル)アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には(ジメチルスルファモイル)アミノ基、(ジエチルスルファモイル)アミノ基、(エチルメチルスルファモイル)アミノ基、[ジ(n-プロピル)スルファモイル]アミノ基、(メチルプロピルスルファモイル)アミノ基、(ジイソプロピルスルファモイル)アミノ基等が挙げられる。

#### 【0053】

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基」は、「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル(メチル)アミノ基、モノエチルスルファモイル(メチル)アミノ基、モノ(n-プロピル)スルファモイル(メチル)アミノ基等が挙げられる。

#### 【0054】

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基」は、「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル(メチル)アミノ基、ジエチルスルファモイル(メチル)アミノ基、ジ(n-プロピル)スルファモイル(メチル)アミノ基等が挙げられる。

#### 【0055】

「3～8員のヘテロシクロアルキル基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、1-チア-4-アゾシクロヘキシル基、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンイル基等が挙げられる。

## 【0056】

一般式 [I] で表されるイミダゾピリジン誘導体の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩、又はカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩が例示される。

## 【0057】

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

## 【0058】

又、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

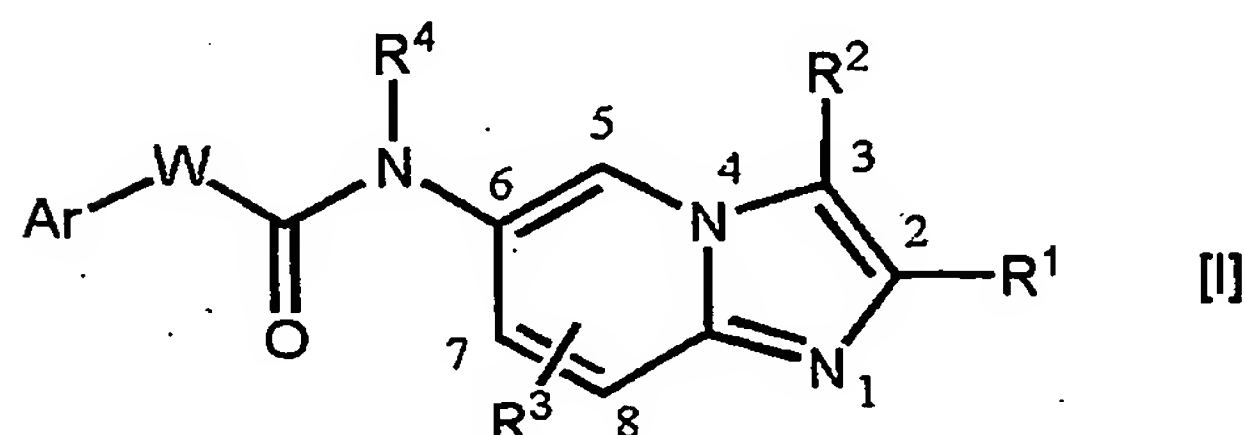
## 【0059】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明のイミダゾピリジン誘導体を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。尚、イミダゾピリジン骨格の位置番号を下記のとおりとする。

## 【0060】

## 【化11】



## 【0061】

一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物において  $R^1$  及び  $R^2$  としては、同一又は異なつて、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- 4)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{0-4}$  アルキル基、
- 5)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 6) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 7)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、
- 8)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、
- 9) 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル- $C_{0-4}$  アルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここで  $C_{1-6}$  アルキル部分は、 $R^5$  で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分は  $R^6$  で置換されていてもよい。そして  $R^1$  及び  $R^2$  は、同時に水素原子となることはない。

又は、 $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$  を形成し、 $m$  は、3 ~ 6 の整数を表し、メチレン基中の 1 又は 2 個の水素原子は  $R^6$  で置換されていてもよい。

**【0062】**

更に、 $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  としては、同一又は異なつて、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子
- 3)  $C_{1-6}$  アルキル基、
- 4)  $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{0-4}$  アルキル基、
- 5)  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 6) ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、
- 7)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、
- 8)  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、

## 9) 3～8員のヘテロシクロアルキル基、

よりなる群から選択される置換基を表し、ここでC<sub>1-6</sub>アルキル部分は、R<sup>5a</sup>で置換されていてもよく、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分はR<sup>6</sup>で置換されていてもよい。そしてR<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>は、同時に水素原子となることはない。

又は、R<sup>1a</sup>及びR<sup>2a</sup>が一緒になって、 $-(CH_2)_m-$ を形成し、mは、3～6の整数を表し、ここでメチレン基を構成する1又は2個の水素原子は、R<sup>6</sup>で置換されていてもよい。

## 【0063】

R<sup>5</sup>としては、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ピリドン基等が例示される。

## 【0064】

又、R<sup>5a</sup>としては、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、フッ素原子若しくは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、スルファモイル基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイルアミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ピリドン基等が例示される。

#### 【0065】

R<sup>1</sup>又はR<sup>1a</sup>において、R<sup>5</sup>又はR<sup>5a</sup>として好ましくは水酸基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が推奨される。

#### 【0066】

又、R<sup>6</sup>としては、R<sup>5</sup>又はオキソ基が例示され、好ましくは水酸基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オキソ基等が推奨される。

#### 【0067】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>において、3～8員のヘテロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル又は3～8員のヘテロシクロアルキル基におけるヘテロアルキル部分としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジニル又はピペリジニル

が例示される。

【0068】

R<sup>1</sup> (又はR<sup>1a</sup>) として好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>0-4</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基等が例示され、ここでアルキル部分の任意の水素原子はR<sup>5</sup> (又はR<sup>5a</sup>) で置換されていてもよく、又、シクロアルキル部分の任意の水素原子はR<sup>6</sup>で置換されていてもよく、具体的なR<sup>1</sup> (又はR<sup>1a</sup>)としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、N-メチルアセトアミノメチル基、2-エトキシカルボニル-2-プロピル基、1H-ピリジン-2-オンイルメチル基、ピロリドン-2-オンイルメチル基、N-メチル-メチルスルホニルアミノメチル基等が例示され、より好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基等が推奨される。

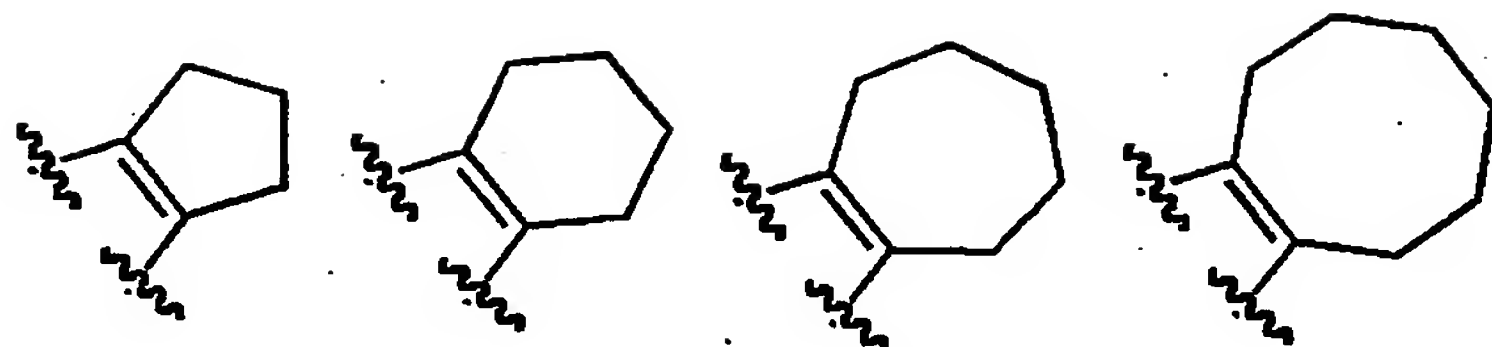
【0069】

R<sup>2</sup> (又はR<sup>2a</sup>) として好ましくは水素原子、R<sup>5</sup> (又はR<sup>5a</sup>) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、R<sup>6</sup>で置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基が例示され、具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、メトキシメチル基、シアノメチル基等が例示され、より好ましくは水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基等が推奨される。

【0070】

又、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup> (又は、R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>) とが一緒になった置換基としては、以下のものが例示される。

## 【化12】



## 【0071】

R<sup>3</sup>としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基が例示され、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基、メトキシ基等が推奨される。

## 【0072】

R<sup>4</sup>としては、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、具体的には水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が推奨される。

## 【0073】

Wとしては、

- 1) 結合手(単結合)
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基、又は
- 5) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルケニレン基、等が例示され、上記2)から5)における各置換基はR<sup>5</sup>で置換されていてもよい。

## 【0074】

具体的なWとしては、結合手のほかに

- 1) ピロールジイル基、ピリダジンジイル基、1, 2, 4-トリアジンジイル

基、オキサゾールジイル基、イソキサゾールジイル基、1, 2, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 3, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 2, 4-トリアゾールジイル基、1, 2, 3-トリアゾールジイル基、ピラゾールジイル基、5-メチルピラゾールジイル基、1-メチルピラゾールジイル基、テトラゾールジイル基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、イミダゾールジイル基、インドールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、ベンゾオキサゾールジイル基、ベンゾイソオキサゾールジイル基、ベンゾチアゾールジイル基、ベンゾイソチアゾールジイル基、インダゾリンジイル基、プリンジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、フタラジンジイル基、ナフチリジンジイル基、キノキサリンジイル基、キナゾリンジイル基、シンノリンジイル基、プテリジンジイル基、アジリジンジイル基、ピロリジンジイル基、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オン-ジイル基、ピペリジンジイル基等、

2) ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基等、

3) 1, 3-フェニレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、2, 6-ナフタレンジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 3-シクロブチレン基、1, 3-シクロペンチレン基等、

4) 1, 2-ジメチレン基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、1, 3-トリメチレン基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、1-メチル-1, 2-ジメチレン基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ )、オキシメチレン基 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ )、テトラメチレン基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 等、が例示される。

#### 【0075】

Wとして好ましくは、1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基、

オキシメチレン基等が例示され、より好ましくは1, 2-ジメチレン基、1, 4-フェニレン基、2-フルオロ-1, 4-フェニレン基、ピリジン-2, 5-ジイル基、ピリミジン-2, 5-ジイル基、ピラジン-2, 5-ジイル基、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル基、1, 4-シクロヘキシレン基等が推奨される。

#### 【0076】

A<sub>r</sub>としては、芳香族炭素環基又は芳香族複素環基であって、該芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基はR<sup>7</sup>で置換されていてもよく、該芳香族炭素環基又は芳香族複素環基は、

- 1) フェニル基、
- 2) ナフチル基、
- 3) ピリジニル基、
- 4) ピリミジニル基、
- 5) ピリダジニル基、
- 6) ピラジル基、
- 7) ピラゾール基、
- 8) ピロリル基、
- 9) イミダゾリル基、
- 10) トリアゾリル基、
- 11) オキサゾリル基、
- 12) イソキサゾリル基、
- 13) オキサジアゾリル基、
- 14) チアゾリル基、
- 15) イソチアゾリル基、
- 16) チアジアゾリル基、及び
- 17) テトラゾリル基、よりなる群から選択され、

R<sup>7</sup>は、R<sup>5</sup>若しくはO A<sub>r</sub>を表す。

#### 【0077】

R<sup>7</sup>として具体的には、例えばクロロ基、フルオロ基、メチル基、ジフルオロ

メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メタンスルホニル基、フェノキシ基、ピリジン-2-オキシ基、ピリジン-3-オキシ基、5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ基、6-トリフルオロメチルピリジン-3-オキシ基等が例示される。

### 【0078】

具体的なArとしては、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロフェニルメチル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、ナフチル基、ピリジニル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、5-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イル基、3-トリフルオロメチル-6-ピリジニル基、3-ピリダジニル基、ピロール-1-イル基、2-イミダゾリル基、1-イミダゾイル基、トリアゾリル基、3-イソキサゾリル基、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、2-チアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、2-メチルピリジン-5-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-トリフルオロメトキシピリジン-6-イル基、4-フェノキシフェニル基、5-フェノキシピリミジン-2-イル基、4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル基、4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル基、6-フェノキシピリジン-3-イル基等が例示される。

## 【0079】

Arとして好ましくは、ピロール-1-イル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンシルホニルフェニル基、ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメチルピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、2-ジフルオロメトキシピリジン-5-イル基、3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基等が例示され、

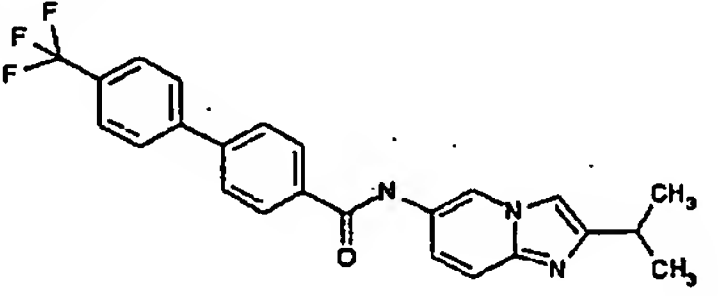
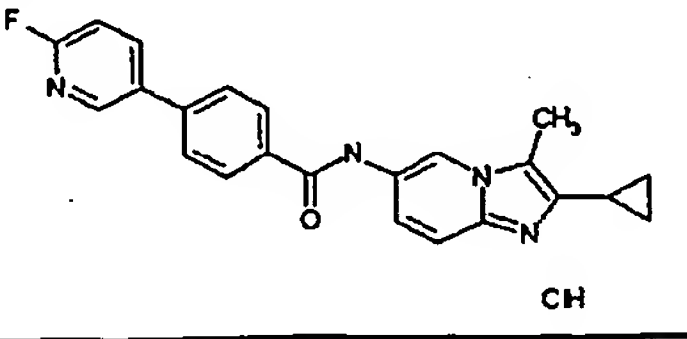
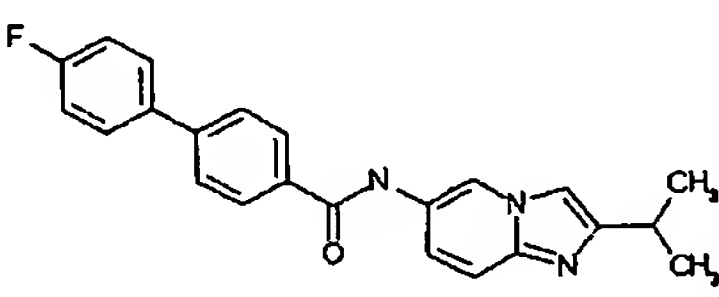
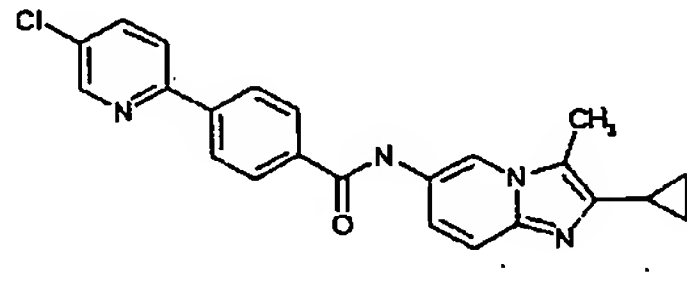
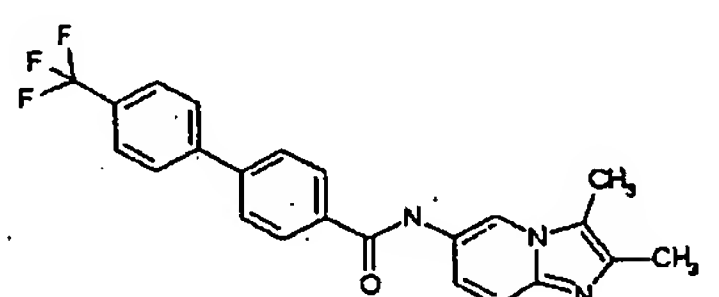
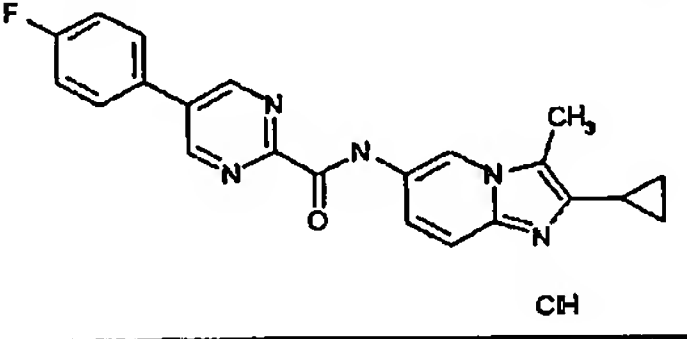
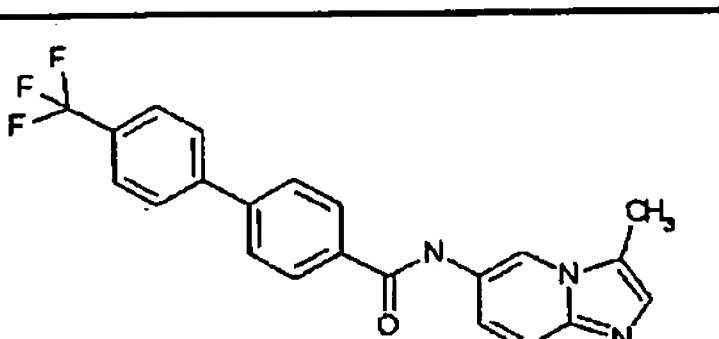
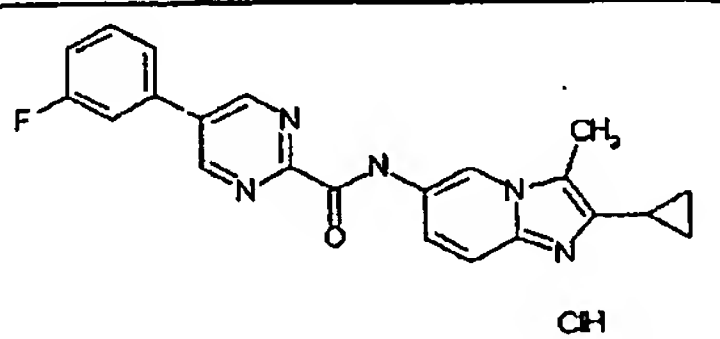
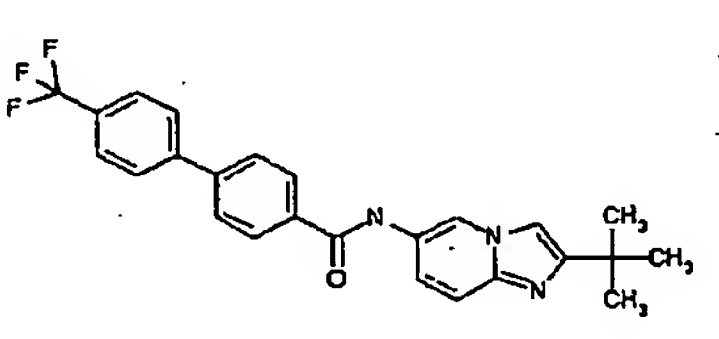
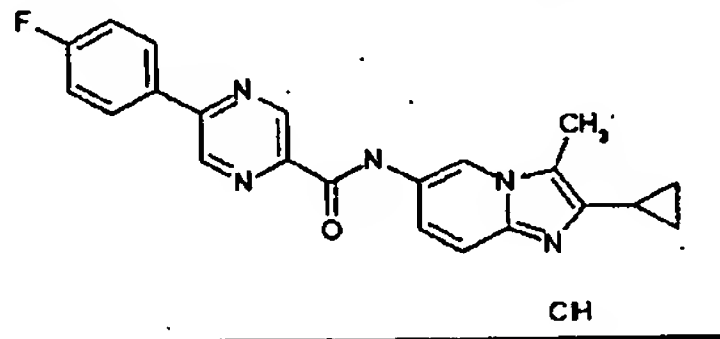
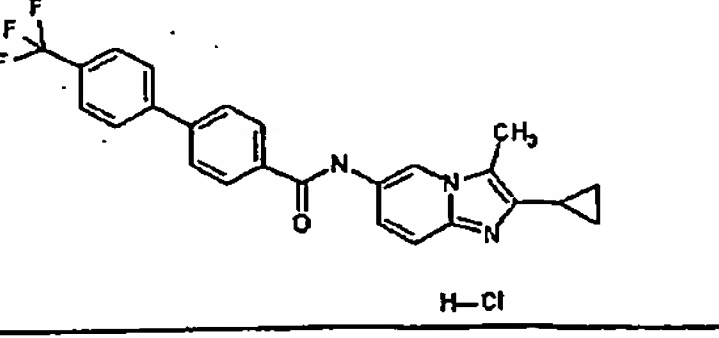
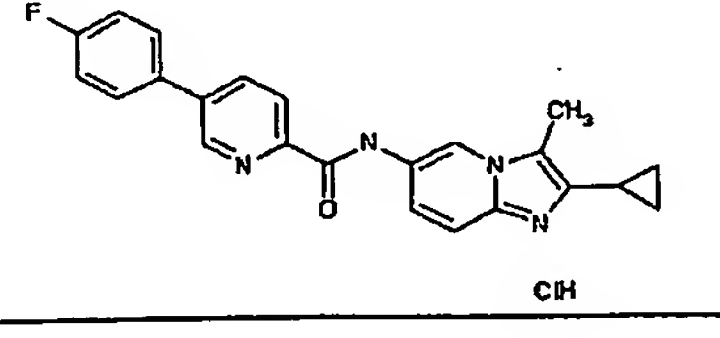
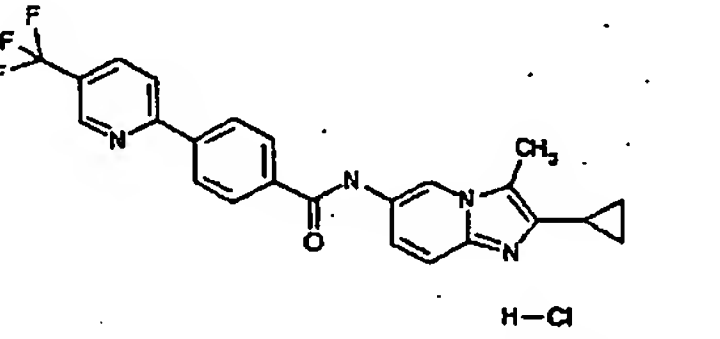
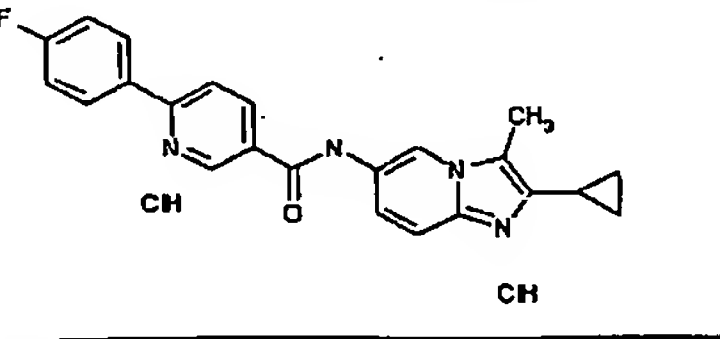
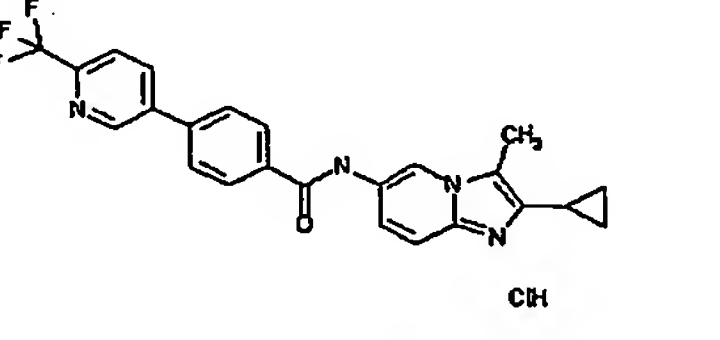
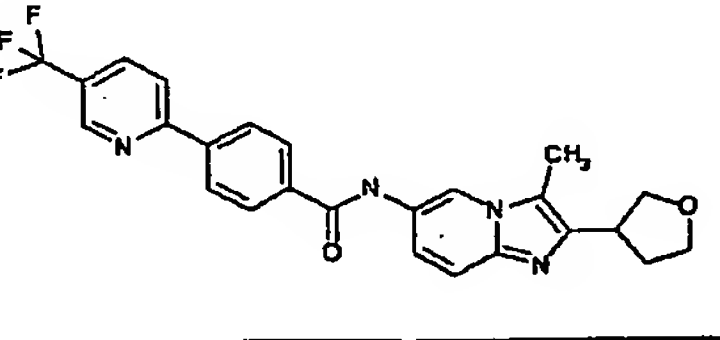
より好ましくは3-ジフルオロメトキシピリジン-6-イル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンシルホニルフェニル基、ピリジン-2-イル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、3-メトキシピリジン-6-イル基、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル基、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル基等が推奨される。

## 【0080】

一般式[I]で表される化合物として具体的には、以下の化合物が例示される。

## 【0081】

## 【化13】

No	構造	No	構造
1		9	 CH
2		10	
3		11	 CH
4		12	 CH
5		13	 CH
6	 H-Cl	14	 CH
7	 H-Cl	15	 CH
8	 CH	16	

【0082】

【化14】

No	構造	No	構造
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	

【0083】

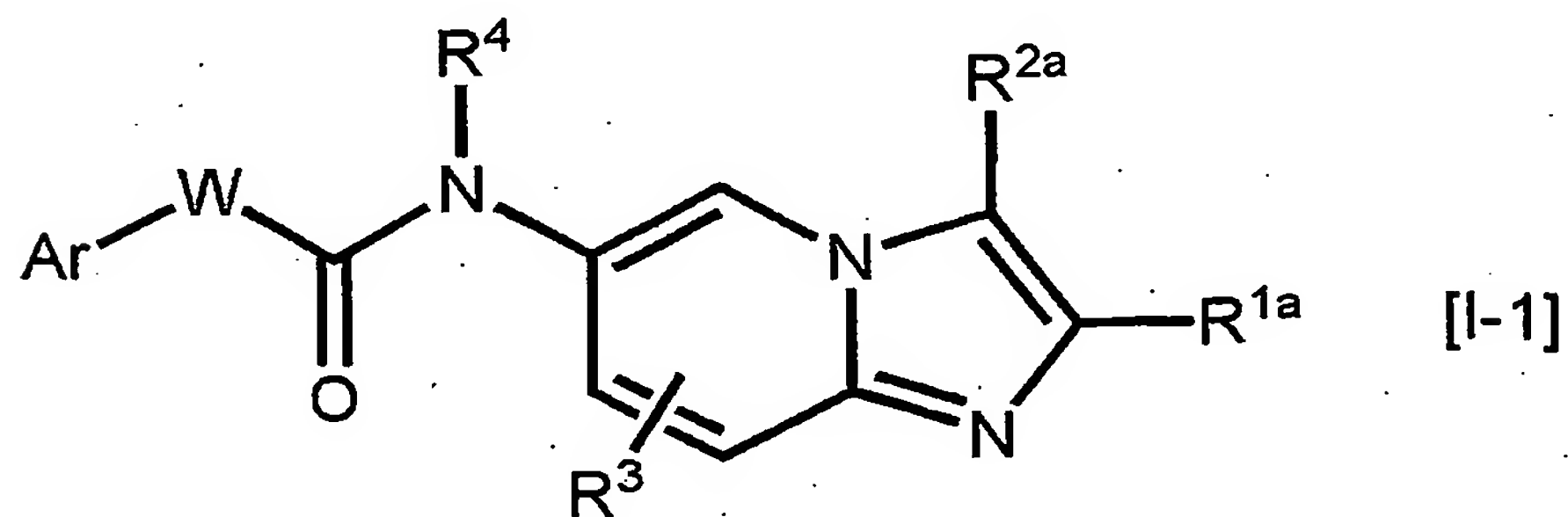
【化15】

No	構造	No	構造
33		38	
34		39	
35		40	
36		41	
37		42	

【0084】

一般式 [I] で表される化合物の中でも、特に一般式 [I-1]

【化16】



[式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $W$ 及び $Ar$ は、前記に同じである。]で表される化合物が推奨される。

# 【0085】

## 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

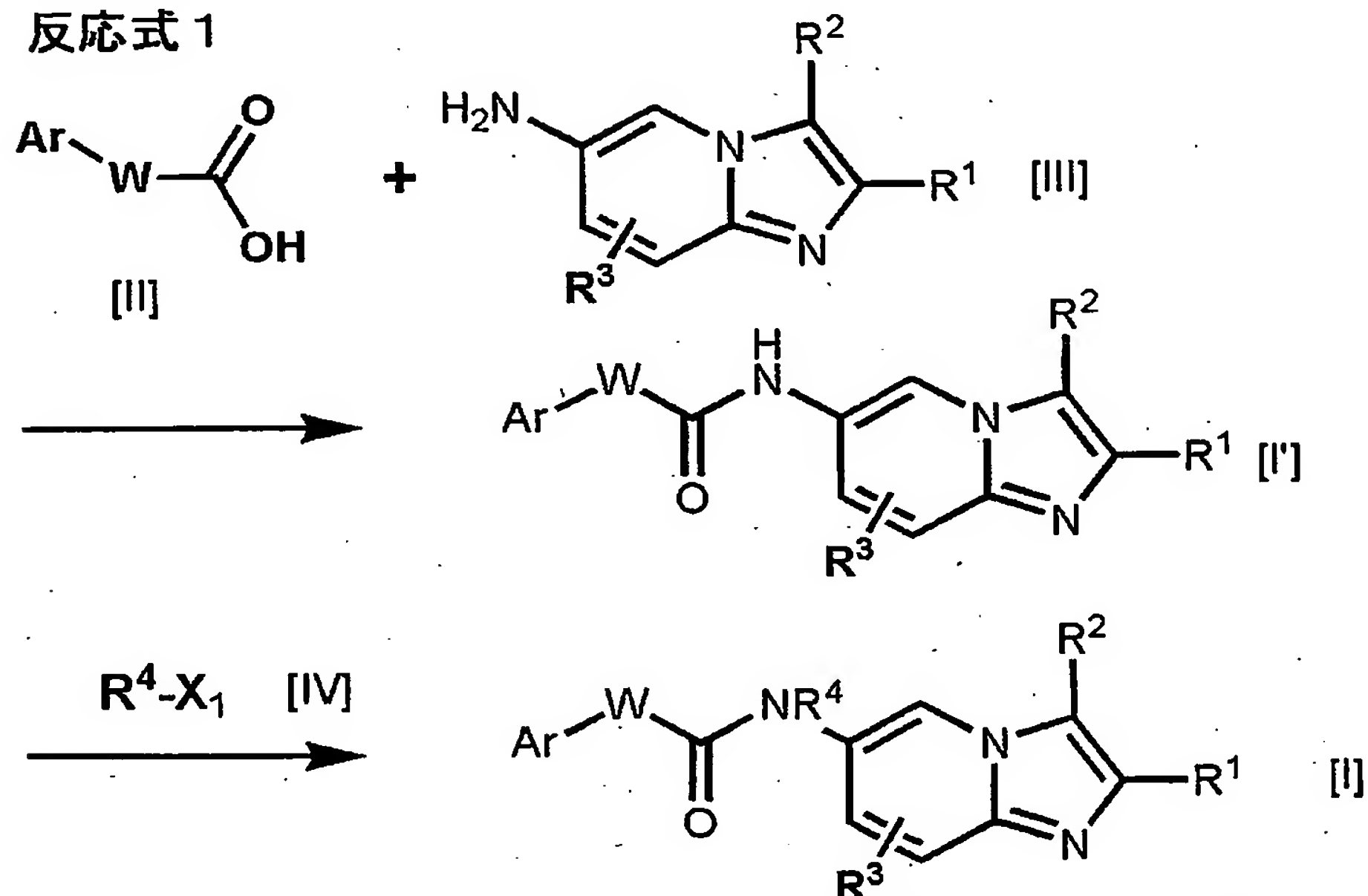
一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

# 【0086】

## 製造方法1

### 【化17】

### 反応式1



[式中、 $X_1$ は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等アルカンスルホニルオキシ基の脱離基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $W$ 及び $Ar$ は、前記に同じである。]

# 【0087】

この方法は、

工程1-1：一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを、溶媒中でアミド化することにより一般式 [I'] で表される化合物と

する工程、及び

工程 1-2: 必要に応じて一般式 [I'] で表される化合物と一般式 [IV] で表される化合物とを縮合し一般式 [I] で表される化合物とする工程、を包含する。

#### 【0088】

工程 1-1: アミド化縮合反応は、ペプチド合成法で用いられる従来公知のアミド化方法、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)に記載されている方法により行うことができる。

#### 【0089】

この反応は、通常不活性溶媒中で行われ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)等のエーテル; アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

#### 【0090】

又、アミド化反応は、縮合剤の存在下に行うことが好ましく、縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウムクロライド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下、「WSC・HCl」という。)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルりん酸アジド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(以下「HATU」という)等が例示される。

## 【0091】

縮合剤の使用量としては、通常、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し 1 モルから過剰モルが例示され、好ましくは 1 モル～1.5 モルが推奨される。

## 【0092】

反応温度は、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ が推奨される。

## 【0093】

反応時間は、通常、30分～7日間が例示され、好ましくは1時間～24時間が推奨される。

## 【0094】

一般式 [I I] で表されるカルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させることによっても一般式 [I] で表される化合物を製造することもできる。

## 【0095】

一般式 [I I] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。これらの反応性誘導体は、前記「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）を参照に容易に調製可能である。

## 【0096】

一般式 [I I] で表される化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従いハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が例示される。

## 【0097】

一般式 [I I] で表される化合物の混合酸無水物は、従来公知の方法に従い、例えばトリエチルアミン等のアミンの存在下、一般式 [I I] で表される化合物とクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイ

ルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等とを反応させることにより得ることができる。

#### 【0098】

一般式 [I I] で表される化合物の活性エステルは、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えば N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (以下、「HOBt」という。) 等の N - ヒドロキシ化合物; 4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

#### 【0099】

一般式 [I I] で表される化合物の活性アミドは、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えば 1 当量の 1, 1' - カルボニルジイミダゾール又は 1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

#### 【0100】

一般式 [I I] で表される化合物の反応性誘導体の使用量としては、通常、一般式 [I I I] で表される化合物 1 モルに対し 0.5 モルから過剰モルが例示され、好ましくは 1 モル ~ 1.5 モルが推奨される。

#### 【0101】

アミド化反応は塩基の非存在下で進行するが、円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

#### 【0102】

特に酸ハロゲン化物、混合酸無水物を用いる反応においては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を用いることができる。

#### 【0103】

塩基の使用量としては、通常、一般式 [I I I] で表される化合物 1 モルに対し 1 モルから過剰モルが例示され、好ましくは 1 モル～4 モルが推奨され、また該塩基が液体である場合には、該塩基を溶媒兼塩基として用いてもよい。

#### 【0104】

尚、上記のいずれの反応性誘導体を用いる反応においても、反応促進のための触媒としてジメチルアミノピリジン等の塩基性触媒を使用することが可能である。該触媒の使用量としては、反応性誘導体 1 モルに対し 0.1 モル～5 モルが例示され、好ましくは 0.1 モル～0.5 モルが推奨される。

#### 【0105】

反応性誘導体を用いる場合の反応温度としては、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$  が例示され、好ましくは  $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$  が推奨される。

#### 【0106】

反応性誘導体を用いる場合の反応時間としては、通常、5 分間～7 日間が例示され、好ましくは 30 分～24 時間が推奨される。

#### 【0107】

工程 1-2:  $\text{R}^4$  が水素原子以外の場合、一般式 [I'] で表される化合物は、溶媒中、塩基の存在下一般式 [I V] で表される化合物と反応させることにより、一般式 [I] で表される化合物とすることができる。具体的には一般式 [I'] で表される化合物と塩基とを溶媒中、氷冷下 10～60 分程度攪拌後、得られた反応液に一般式 [I V] で表される化合物を加えて 1～20 時間反応を行う。

#### 【0108】

溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル; DMF、DMSO 等が例示される。

#### 【0109】

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が例示され、又、一般式 [I V] で表される化合物としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、メチル p-トルエンスルホネート等が例示される。

#### 【0110】

尚、一般式 [I I] で表される化合物は、市場で利用可能な試薬を使用できる

ほか、シンレット (Synlett) 6巻、829頁 (2000年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、41巻、1855頁 (1998年)、同、44巻、703頁 (2001年)、ヘテロサイクルス (Heterocycles)、35巻、1551頁 (1994年)、シンセシス (Synthesis)、609頁 (1975年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、32巻、1563頁 (1995年) に記載の方法に準じて調製することも可能である。

## 【0111】

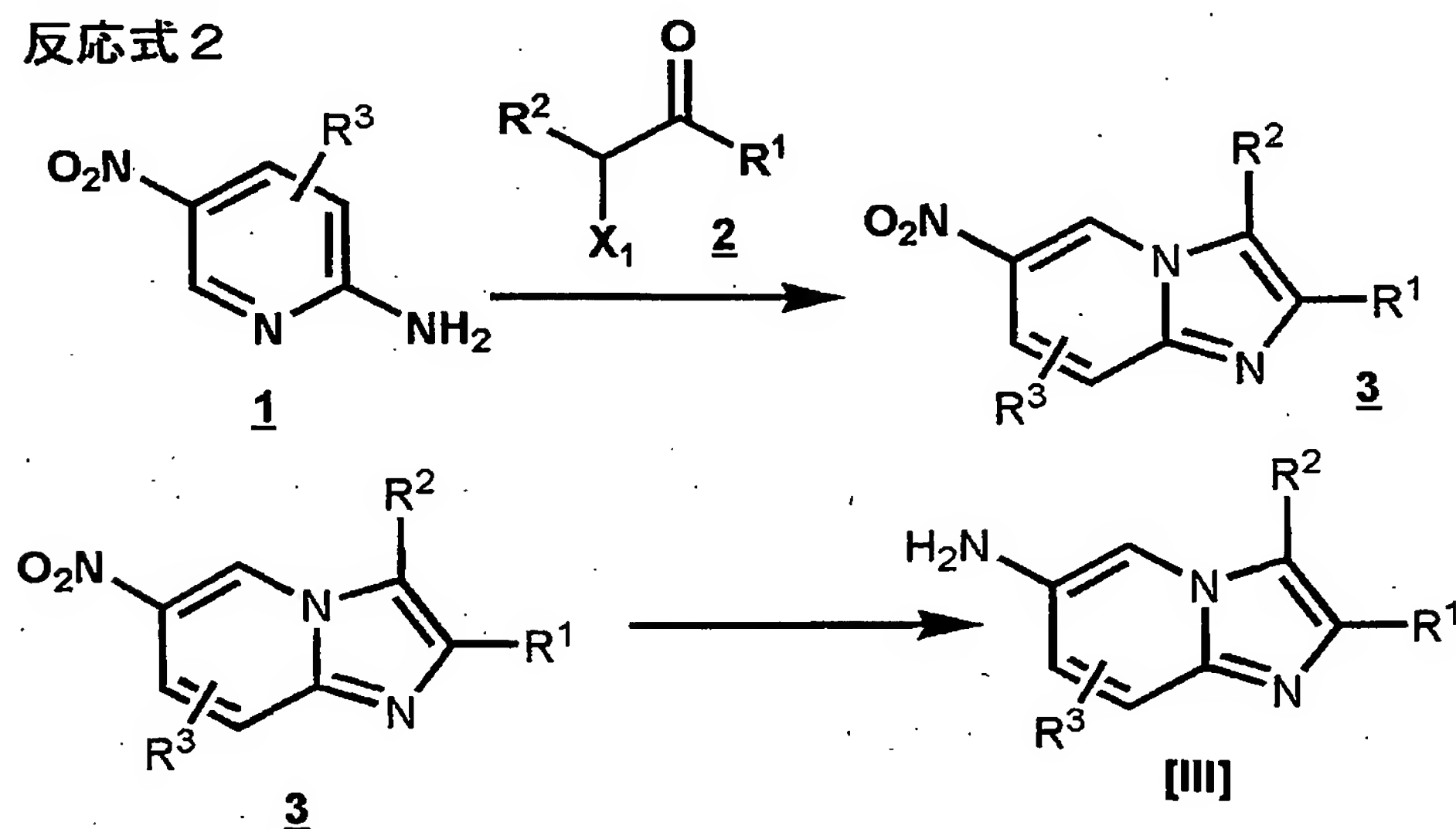
又、一般式 [III] で表される化合物は、製造方法2により調製可能である。

## 【0112】

製造方法2

【化18】

反応式2



[式中、X<sub>1</sub>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記に同じである。]

## 【0113】

工程2-1:

化合物1と化合物2とを、溶媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下、1

0℃～200℃、好ましくは80℃～150℃にて、10分～48時間、好ましくは1～24時間加熱することにより化合物3を得る。

#### 【0114】

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール；ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素等が例示される。

#### 【0115】

化合物2の使用量としては、1モルの化合物1に対し1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

#### 【0116】

### 工程 2-2

化合物3のニトロ基を還元し一般式 [I I I] で表される化合物を得る。還元方法は、例えばWO02/40019号に記載の方法を用いることができる。

#### 【0117】

尚、化合物1又は化合物2は、市場で利用可能な試薬を用いることが可能であり、又、製造例に記載の方法により調製することも可能である。

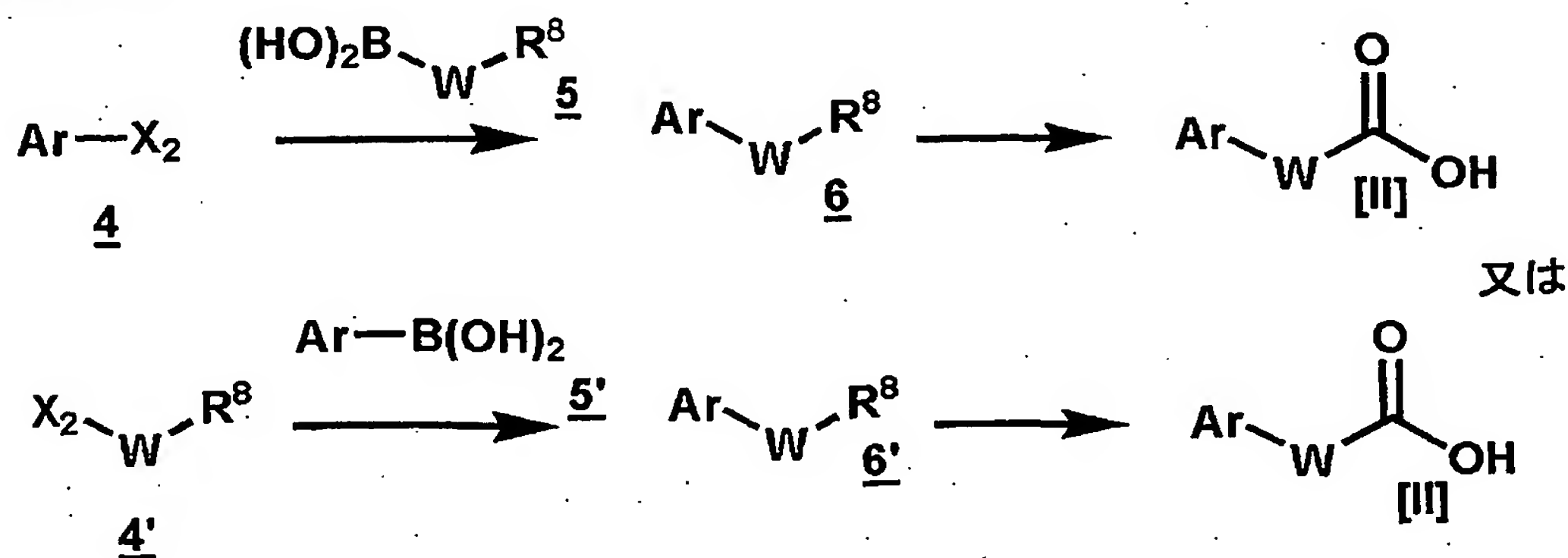
#### 【0118】

### 製造方法 3

製造方法 3 は、Wが芳香族複素環基であるときの一般式 [I I] で表される化合物の製造方法である。

#### 【化19】

### 反応式 3



[式中、 $R^8$ は、カルボキシ基、 $COOR^9$ 又はシアノ基を表し、 $R^9$ は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、 $X_2$ は、 $X_1$ と同義であり、 $Ar$ 及び $W$ は、前記に同じである。]

【0119】

即ち、化合物 4 (又は化合物 4') と化合物 5 (又は化合物 5') を、溶媒中、パラジウム触媒および塩基存在下で反応させ、一般式 [I I] で表される化合物を製造することができる。この反応 (鈴木カップリング) は、例えば *Tetrahedron*、58 巻、9633 頁 (2002 年)、*Chemical Review*、95 巻、2457 項 (1995 年) に記載の方法を参照できる。

【0120】

得られた化合物が、エステル基 ( $COOR^9$ ) 又はシアノ基を有する場合は、これらの化合物を従来公知の方法により加水分解することにより、一般式 [I I] で表される化合物とすることができる。

【0121】

パラジウム触媒としては、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、酢酸パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]ジクロロパラジウム等が挙げられ、塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。

【0122】

溶媒としては、t-ブタノール、エタノール等のアルコール；THF、1, 2-ジメトキシエタン (DME) 等のエーテル；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素又はこれらの混合溶媒が推奨される。

【0123】

化合物 5 の使用量としては、1 モルの化合物 4 に対し 0.9～2.0 モルが例示され、好ましくは 1.0～1.5 モルが推奨される。又、パラジウム触媒の使用量としては、1 モルの化合物 4 に対し、0.01～0.5 モルが例示される。

【0124】

反応温度としては、室温～150℃が例示され、好ましくは 70～150℃が

推奨される。又、反応時間としては、通常1～24時間が例示される。

【0125】

尚、化合物4又は化合物4'は、市場で利用可能な試薬を使用することが可能であり、一方、化合物5又は化合物5'は、公知の方法[例えばJournal of Chemical Society、3129頁(1953年)、Journal of Organic Chemistry、60巻、7508項、(1995年)]により調製可能である。

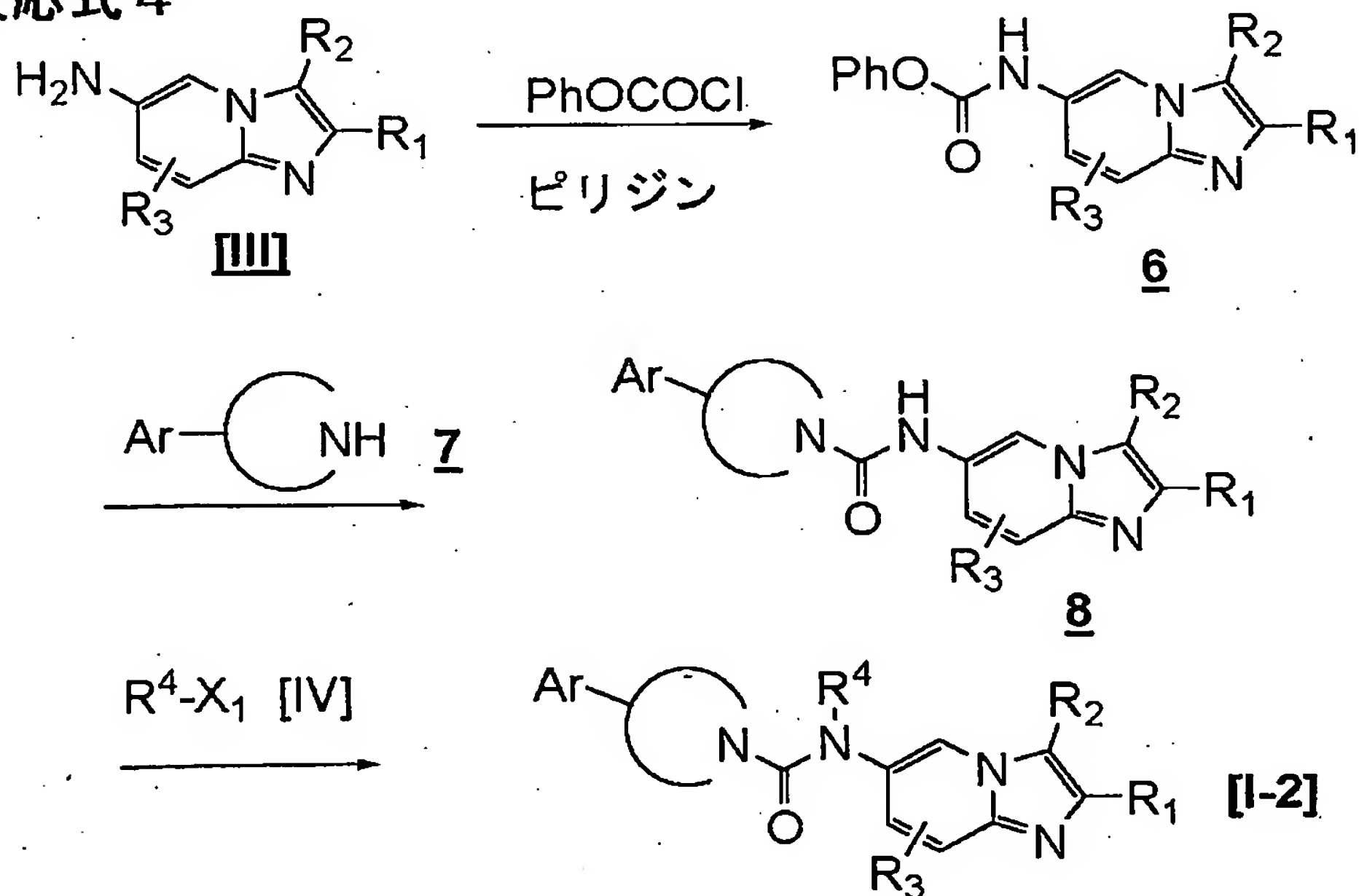
【0126】

製造方法4

この反応は、Wが脂肪族含窒素複素環基である化合物、即ち、一般式[I-2]で表される化合物の製造方法である。

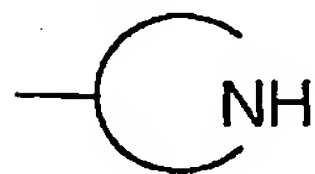
【化20】

反応式4



[式中、Phは、フェニル基を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sup>4</sup>、Ar及びX<sub>1</sub>は、前記に同じである。]

【化21】



は、1又は2環性の3～8員環の脂肪族含窒素複素環基を表す。]

【0127】

一般式 [III] で表される化合物をピリジン中でベンゾイル化を行い、化合物 6 を得る。続いて化合物 6 と化合物 7 とを WO 01/14376 号に記載の方法に準じて縮合する。得られた化合物 8 は、必要に応じて工程 1-2 に準じて一般式 [IV] で表される化合物と反応させ、一般式 [I-2] で表される化合物とすることが可能である。

【0128】

化合物 7 としては、市場で利用可能な試薬を使用することができるほか、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、43巻、2703頁 (2000年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、38巻、6359頁 (1997年)、同、39巻、617頁 (1998年) 等に記載の方法に準じて調製することも可能である。

【0129】

上記製造方法 1 から 4 の各反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシ基の保護基又はオキシ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法 1 から 4 の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

【0130】

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリアルアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカ

ルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。

#### 【0131】

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

#### 【0132】

「カルボキシ基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が推奨される。

#### 【0133】

「オキシ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

#### 【0134】

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式 [I] で表される化合物の

安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば 0.01 モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

#### 【0135】

上記方法で得られた一般式 [I] で表される化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示できる。

#### 【0136】

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

#### 【0137】

##### 一般式 [I] で表される化合物の薬理試験

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

#### 【0138】

##### 薬理試験例 1 (MCH 結合阻害試験)

ヒト MCH-1R をコードする cDNA 配列 [フェブス・レターズ (FEBS Letters)、398 巻、253 頁 (1996 年)、バイオキミカ・エト・ビオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta)、1401 巻、216 頁 (1998 年)] を、プラスミドベクター p

EF/mic/cyto (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

#### 【0139】

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの $[^{125}\text{I}]$  MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01%バシトラシン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/C (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1  $\mu$ M ヒトMCH存在下で測定し、特異的 $[^{125}\text{I}]$  MCH結合に対する被験化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を求めた。その結果を表1に示す。

#### 【0140】

【表1】

被試験化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 2	3.1
実施例 14	2.0
実施例 18	4.3

#### 【0141】

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤として作用することが判った。

#### 【0142】

従って、本発明の化合物は、MCH-1R拮抗作用を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾

患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防薬又は治療薬として有用である。

#### 【0143】

一般式「I」で表される化合物を含有する医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

#### 【0144】

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体としては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロ

リドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

#### 【0145】

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

#### 【0146】

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容される担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物、例えば糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤等を含んでいてもよい。

#### 【0147】

本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

#### 【0148】

##### コンビネーション療法

本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併

用用薬剤」という。)と組み合わせて使用することができる。係る薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

#### 【0149】

併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物; 併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。本発明の化合物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

#### 【0150】

本発明で用いられる併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

#### 【0151】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば1)グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリ

ダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555)等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR $\gamma$ アゴニスト; 2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤; 3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤; 4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア; 5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類; 6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14等の $\alpha$ -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬; 7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤; 8) リノグリリド (linoglriride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤; 9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤; 10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラロキサン (elaroxan)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA2アンタゴニスト; 11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1アミド (7-36) 等のインスリンまたはインスリンミメティックス; 12) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジオン; 13) MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPPAR $\alpha/\gamma$ 双アゴニスト等が挙げられる。

【0152】

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1) コレステリルアミン、コレセヴェレム (colesevelem)、コレスチポール (colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid登録商標、LoCholest登録商標、Questran登録商標等の胆汁酸吸収促進剤；2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬；3) HMG-CoA合成阻害剤；4) スナトールエステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤；5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤；6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤；7) スクワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (例えばAtromid登録商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標等) 等のPPAR $\alpha$ アゴニスト；10) GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；11) GW3965、T9013137、XTC0-179628等のLXRレセプターアゴニスト；12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤；14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16) GW501516、GW590735等のPPAR $\delta$ アゴニスト；17) トリグリセリド合成阻害剤；18) LAB687、CP346086等のMTTP阻害剤；19) 低密度リポプロテイン受容体インデューサー；20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤；21) 血小板凝集阻害剤；22) MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤；等が挙げられる。

### 【0153】

上記「高血圧治療薬」としては、例えば1) クロロチアリドン、クロロチアジド

、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系;ブメタニド (bumetanide)、エサクリニック酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリアムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤;2)アセブトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、インデノロール (indenolol)、メタプロロール (metoprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の $\beta$ -アドレナリンブロッカー;3)アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodipine)、シソルジピン (nisoldipine)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー;4)ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナプリラット (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (

zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬;5) オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril)、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤;6) テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899等のエンドセリンアンタゴニスト;7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチルアルコール等の血管拡張剤;8) カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (pratosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828 K、RNH6270等のアンジオテンシンII拮抗薬;9) ニブラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の  $\alpha/\beta$  アドレナリンブロッカー;10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、プナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の  $\alpha_1$  ブロッカー;11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシソニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanobenz) 等の  $\alpha_2$  アゴニスト;12) アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

#### 【0154】

上記「抗肥満薬」としては、例えば1) パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤;2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリン トランスポーター阻害剤;3) リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他 USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、W096/33159、W098/33765、W098/43636、W098/43635、W001/09120、W001/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、W000/10967、W000/10968、W097/29079、W099/02499、W001/58869、W002/076949、W001/64632、W001/64633、W001/64634、W003/006007、W003/007887 及び EP-658546 に開示化合物等のカンナビノイド 1 受容体 1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト;4) W001/87355、W0

02/08250等に記載化合物等のグレリンアンタゴニスト; 5) チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロピル N-(ペンテニル) カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、W002/15905に記載化合物、0-[3-(1H-イミダゾ-4-イル) プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有H<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000))等のヒスタミン (H<sub>3</sub>) アンタゴニスト/インバースアゴニスト; 6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、W003/004027及び特開2001-226269号に記載の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト; 7) MCH-2Rアゴニスト/アンタゴニスト; 8) 3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173及びW001/89528に記載化合物等のNPY<sub>1</sub>アンタゴニスト; 9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6,140,354、USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W0

02/094789及びNorman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY 5 アンタゴニスト; 10) ヒト組換えレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)等のレプチン; 11) USP5,552,524、USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519及びW096/23520に開示化合物等のレプチン誘導体; 12) ナルメフェン(Revex登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、W000/21509の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト; 13) SB-334867A、その他W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838及びW003/023561に開示化合物等のオーレキシンンタゴニスト; 14) ボンベシン受容体サブタイプ3 アゴニスト; 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト; 16) GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170,292、PD149164(ファイザー)等のCNTF(ciliary neurotrophic factors); 17) axokine(Regeneron)、その他W094/09134、W098/22128、W099/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体; 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255、USP6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/049196、同2002/022637、W001/56592、W002/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト; 19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他USP3,914,250、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456及びW002/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト; 20) メラノコルチン3受容体アゴニスト; 21) CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W003/007949及びW003/009847に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト; 22) シブトラミン(Meridia登録商標/Reductil登録商標)及びその塩、その他USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964

、W001/27068及びW001/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤;23)デキシフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他USP6,365,633、W001/27060及びW001/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤;24)グルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide1)アゴニスト;25)トピラメート (Topiramate) (Topimax登録商標);26)フィトファーム化合物57 (phytopharm) (例えば、CP644,673);27)アセチルCoAカルボキシラーゼ2 (ACC2)阻害剤;28)AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、W001/74782及びW002/32897、に開示化合物等の $\beta$ アドレナリンレセプター3アゴニスト;29)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤;30)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤;31)カルレニン (Cerulenin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤;32)テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast)等のホスホジエステラーゼ阻害剤;32)KB-2611(KaroBioBMS)、その他W002/15845、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモン $\beta$ アゴニスト;33)フィタニン酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、その他W099/00123に開示の化合物等のフィタニック酸 (phytanic acid);34)オレオイルエストロン、その他del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン;35)グルココルチコイドアンタゴニスト;36)BVT3498、BVT2733、その他W001/90091、W001/90090、W001/90092に開示化合物等の11- $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤;37)ステアロイルCoA脱飽和剤1阻害剤 (stearoyl-CoA desaturase-1);38)イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002

/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180及びW003/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤;39)テトラヒドロリプタチン(orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトン A (ebelactone A)、エベラクトン B (ebelactone B)、RHC80267、その他W001/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438及びUSP4,242,453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤;39)脂肪酸トランスポーター阻害剤;40)ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤;41)グルコーストランスポーター阻害剤;42)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

#### 【0155】

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬よりなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的效果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

#### 【0156】

##### 【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。尚、<sup>1</sup>H-NMRはテトラメチルシランを標準物質として用いた。

#### 【0157】

##### 製造例 1

2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩

(1) 3-メチル-2-ブタノン (7.2 g) のメタノール溶液 (70 ml) に

氷冷下、ブロミン (4.3 ml) を加え、5~10℃で1時間攪拌した。反応液に水40 mlを加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に1N炭酸カリウム水溶液を加えて中和した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮することにより1-ブromo-3-メチル-2-ブタノン (9.0 g) の粗生成物を得た。

(2) 前記(1)で得た1-ブromo-3-メチル-2-ブタノン (9.0 g)、2-アミノ-5-ニトロピリジン (5.5 g) のエタノール懸濁溶液 (50 ml) を90℃で10時間攪拌した。析出した固体を濾過し、エタノールで洗浄することにより表題化合物 (4.9 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33 (6H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 10.03 (1H, s)

【0158】

#### 製造例2

6-ニトロ-2-プロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩

3-メチル-2-ブタノンの代わりに2-ペンタノン (20.0 g) を用いて製造例1-(1)と同様の操作を行い、2-アミノ-5-ニトロピリジン (5.5 g) を用いて製造例1-(2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (5.6 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.95 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 10.05 (1H, s)

【0159】

#### 製造例3

2-ターシャルブチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

1-ブromoピナコロン (9.5 g) 及び2-アミノ-5-ニトロピリジン (5.0 g) を用いて、製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢

酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物 (1.5 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40 (9H, s), 7.91 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.29-8.30 (1H, m), 9.94 (1H, s).

【0160】

#### 製造例4

3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

2-ブロモピロピオンアルデヒド (20.0 g) 及び2-アミノ-5-ニトロピリジン (14.0 g) を用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物 (12.7 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.59 (3H, s), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz), 9.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

【0161】

#### 製造例5

2, 3-ジメチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

3-ブロモ-2-ブタノン (25.0 g) 及び2-アミノ-5-ニトロピリジン (10.0 g) を用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。減圧下濃縮後、残渣をエタノールで再結晶することにより表題化合物 (2.7 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.47 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.53 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

【0162】

#### 製造例6

2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン臭酸塩

3-メチル-2-ブタノンの代わりにシクロプロピルメチルケトン (19.7 g) を用いて製造例 1-(1) と同様の操作を行い、2-アミノ-5-ニトロピリジン (16.0 g) を用いて、製造例 1-(2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (20.0 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94-0.98 (2H, m), 1.10-1.16 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.28 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 9.95 (1H, s)

【0163】

#### 製造例 7

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン  
1-シクロプロピル-1-プロパノン (25.0 g) を用いて製造例 1-(1) と同様の操作を行い、2-アミノ-5-ニトロピリジン (23.0 g) を用いて、製造例 1-(2) と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、表題化合物 (9.4 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.01-1.12 (4H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.49 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

【0164】

#### 製造例 8

エチル 6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート  
プロモピルビン酸エチル (21.0 g) 及び 2-アミノ-5-ニトロピリジン (20.0 g) を用いて製造例 1-(2) と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、表題化合物 (25.0 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.45 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

## 【0165】

## 製造例9

メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 3-ブロモ-2-オキソブタノエート (11.0 g) 及び2-アミノ-5-ニトロピリジン (8.0 g) を用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、表題化合物 (2.5 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.91 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.72 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

## 【0166】

## 製造例10

3-メチル-6-ニトロ-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

3-メチル-2-ブタノンの代わりに1-テトラヒドロ-3-フラニル-1-プロパノン (5.4 g) を用いて製造例1-(1)と同様の操作を行い、2-アミノ-5-ニトロピリジン (4.7 g) を用いて、製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、表題化合物 (200 mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.31-2.38 (

2 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.60-3.68 (1 H, m), 3.91 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.99 (1 H, q,  $J=8.0$  Hz), 4.11-4.18 (2 H, m), 7.59 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.90 (1 H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 8.95 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz)

## 【0167】

## 製造例11

2-ニトロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [1, 2-a] ベンズイミダゾール

2-クロロシクロヘキサノン (10.0 g) 及び2-アミノ-5-ニトロピリジン (3.0 g) を用いて製造例1-(2)と同様の操作を行った。得られた個体を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、表題化合物 (3.0 g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 1.75-2.00 (4 H, m), 2.65-2.80 (2 H, m), 2.80-2.95 (2 H, m), 7.59 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.86 (1 H, dd,  $J=9.6, 2.1$  Hz), 9.34 (1 H, d,  $J=2.1$  Hz)

## 【0168】

## 製造例12

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド

(1) 2-アミノ-5-ニトロピリジン (4.0 g)、p-トルエンスルホンクロライド (5.7 g) のピリジン懸濁溶液 (40 ml) を100℃で一昼夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) に注ぎ、析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄した。固体を減圧下乾燥することにより、4-メチル-N-(5-ニトロ-2-ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド (6.7 g) を得た。

(2) 前記 (1) で得た化合物 (3.0 g)、2-プロモプロピオンアミド (1.9 g) のDMF懸濁溶液 (20 ml) にジイソプロピルエチルアミン (2.2

ml) を加え、90℃で一昼夜攪拌した。反応液を水(200ml)に注ぎ、析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄した。次に、得られた固体をジクロロメタン(60ml)、無水トリフルオロ酢酸(30ml)に懸濁させ、室温で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、析出した固体をジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物(2.2g)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.61 (3H, s), 7.58 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=9.6$ , 2.0 Hz), 9.05 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, brs)

#### 【0169】

##### 製造例13

2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチル-N-(3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成

製造例12で得た化合物(3.0g)のTHF溶液(50ml)に、氷冷下、水素化ナトリウム(60%油状、550mg)を加え30分間攪拌した。ヨウ化メチル(1ml)を加え、同温でさらに3時間攪拌後、反応液を水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、表題化合物(1.7g)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.54 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.74 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=9.6$ , 2.0 Hz), 9.47 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

#### 【0170】

##### 製造例14

4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

エチレングリコールジメチルエーテル (400 ml) - 2M炭酸ナトリウム水溶液 (80 ml) の混合溶液に4-ブロモベンゾトリフルオライド (5.0 g)、4-カルボキシフェニルボロン酸 (3.9 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.5 g) を加え、100℃で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、水層に濃塩酸をゆっくり加えて中和した。析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することにより表題化合物 (4.2 g) を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.70 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.72-7.80 (4H, m), 8.16 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  265.0  $[\text{M-H}]^-$

【0171】

#### 製造例15

2-メチル-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (530 mg) 及び4-ブロモ-3-メチルベンゼンカルボン酸 (500 mg) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (590 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  279  $[\text{M-H}]^-$

【0172】

#### 製造例16

3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (550 mg) 及び4-ブロモ-2-フルオロベンゼンカルボン酸 (500 mg) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (670 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  283  $[\text{M-H}]^-$

【0173】

#### 製造例17

4' - (メチルスルフォニル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸

4 - カルボキシフェニルボロン酸及び4 - ブロモフェニルメチルスルフォンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  275 [M-H]<sup>-</sup>  
【0174】

#### 製造例 18

4 - (2 - ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4 - カルボキシフェニルボロン酸 (700 mg) 及び2 - ブロモピリジン (800 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (340 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  200 [M+H]<sup>+</sup>

ESI-MS Found:  $m/z$  198 [M-H]<sup>-</sup>

【0175】

#### 製造例 19

4 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (310 mg) 及び2 - ブロモ - 5 - メチルピリジン (300 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) ベンゾエートを得た。これを5 N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物 (200 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  214 [M+H]<sup>+</sup>

【0176】

#### 製造例 20

4 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (110 mg) 及び2, 5 - ジクロロピリジン (200 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) ベンゾエートを得た。これを5 N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物 (110 mg)

) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  234、236  $[M+H]^+$

【0177】

#### 製造例 21

4- (5-メトキシ-2-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4- (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (400 mg) 及び 2-ブロモ-5-メトキシピリジン (500 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、メチル 4- (5-メトキシ-2-ピリジル) ベンゾエートを得た。これを 5N 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物 (270 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  230  $[M+H]^+$

【0178】

#### 製造例 22

4- [6- (ジフルオロメチル) -3-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び 5-ブロモ-2- (ジフルオロメチル) ピリジン (200 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (190 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  248  $[M-H]^-$

【0179】

#### 製造例 23

4- [5- (ジフルオロメトキシ) -2-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸及び 2-ブロモ-5- (ジフルオロメトキシ) ピリジンを用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  266  $[M+H]^+$

【0180】

#### 製造例 24

4- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸 (350 mg) 及び 2-ブロモ-5- (トリ

フルオロメチル) ピリジル (400mg) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (380mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 8.08 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.22-8.37 (4H, m), 9.07 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  268  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ESI-MS Found:  $m/z$  266  $[\text{M}-\text{H}]^-$

【0181】

製造例25

4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸 (530mg) 及び5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) ピリジル (600mg) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (570mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 7.93 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  268  $[\text{M}+\text{H}]^+$

ESI-MS Found:  $m/z$  266  $[\text{M}-\text{H}]^-$

【0182】

製造例26

4-(6-フルオロ-3-ピリジル) ベンゼンカルボン酸

4-カルボキシフェニルボロン酸 (300mg) 及び5-ブロモ-2-フルオロピリジル (300mg) を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (250mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0183】

製造例27

4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジン] ベンゼンカルボン酸

(1) N-[3-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)-2-プロペニリデン]-N-ジメチルアンモニウムクロライド (1.1 g)、4-アミノベンザミド塩酸塩 (1.0 g) のエタノール溶液 (20 mL) に水素化ナトリウム (60%、油性、400 mg) を加え、90℃で40分間攪拌した。水を加えて析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥後することにより 4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジン] ベンズアミド (705 mg) を固体として得た。

(2) 前記 (1) で得た化合物 (224 mg) を 40% 硫酸水溶液 (4 mL) - 1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、85℃で2日間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄することにより、表題化合物 (205 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  269  $[M+H]^+$

ESI-MS Found:  $m/z$  267  $[M-H]^-$

【0184】

#### 製造例 28

##### 6-(4-フルオロフェニル) ニコチン酸

6-クロロニコチン酸 (5.0 g) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸 (5.3 g) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (5.2 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 7.30-7.37 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.07 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  218  $[M+H]^+$

【0185】

#### 製造例 29

##### 5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸

5-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸 (200 mg) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸 (280 mg) を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (103 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  218  $[M+H]^+$

【0186】

### 製造例 30

2, 3'-ジピリジン-6'-カルボン酸

(1) 2-ヨードピリジン及び6-ブロモ-3-ピリジンボロン酸を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより6'-ブロモ-2, 3'-ジピリジンを得た。

(2) 前記(1)で得た化合物(330mg)、触媒量の[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム、トリエチルアミンをDMF-メタノール混合溶液に加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃で一昼夜攪拌することにより、メチル-2, 3'-ジピリジン-6'-カルボキシレート(160mg)を得た。これを5N水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、表題化合物(110mg)を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  201  $[M+H]^+$

【0187】

### 製造例 31

5-クロロ-2, 3'-ジピリジン-6'-カルボン酸

(1) 2, 5-ジクロロピリジン(320mg)及び6-フルオロ-3-ピリジンボロン酸(250mg)を用いて製造例14と同様の操作を行うことにより、5-クロロ-6'-フルオロ-2, 3'-ジピリジン(270mg)を得た。

(2) 前記(1)で得た化合物(230mg)、テトラエチルアンモニウムシアニド(230mg)をDMF溶液(2ml)に加え、80℃で一昼夜攪拌することにより、5-クロロ-2, 3'-ジピリジン-6-カルボニトリル(87mg)を得た。

(3) 前記(2)で得た化合物(87mg)を40%硫酸水溶液(17ml)に溶解し、80℃で一昼夜攪拌することにより、表題化合物(83mg)を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  235, 237  $[M+H]^+$

【0188】

## 製造例 3 2

## 5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボン酸

(1) 2-アミノ-5-ブロモピラジン (2.7 g) 及び 4-フルオロフェニル  
ボロン酸 (3.4 g) を用いて製造例 1 4 と同様の操作を行うことにより、2-  
アミノ-5-(4-フルオロフェニル)ピラジン (2.6 g) を白色固体として  
得た。

(2) 前記 (1) で得た化合物 (2.6 g)、亜硝酸イソペンチルをプロモホル  
ム溶液に加え、100℃で攪拌することにより、2-ブロモ-5-(4-フルオ  
ロフェニル)ピラジン (1.8 g) を得た。

(3) 前記 (2) で得た化合物 (1.8 g)、シアン化ナトリウム (0.4 g)  
、シアン化銅 (0.2 g) を DMF 溶液に加え、150℃で攪拌することにより  
、5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボニトリル (1.0 g) を  
得た。

(4) 前記 (3) で得た化合物 (1.0 g) を 40% 硫酸水溶液に加え、80℃  
で攪拌することにより、表題化合物 (1.0 g) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  219  $[M+H]^+$

【0189】

## 製造例 3 3

## 5-フェニルピリミジン-2-カルボン酸

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (5.0 g) 及びフェニルボロン酸 (3.  
6 g) を用いて製造例 1 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.  
7 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 7.44-7.6  
2 (3H, m), 7.90 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.28 (2H, s  
)

ESI-MS Found:  $m/z$  201  $[M+H]^+$

ESI-MS Found:  $m/z$  199  $[M-H]^-$

【0190】

## 製造例 3 4

## 5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸

5-プロモピリミジン-2-カルボン酸 (500 mg) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (380 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  219  $[M+H]^+$

ESI-MS Found:  $m/z$  217  $[M-H]^-$

【0191】

## 製造例 35

## 5-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-カルボン酸

5-プロモピリミジン-2-カルボン酸 (300 mg) 及び 6-フルオロ-3-ピリジンボロン酸を用いて製造例 14 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (270 mg) を白色固体として得た。

ESI-MS Found:  $m/z$  220  $[M+H]^+$

【0192】

## 実施例 1

## N-(2-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(1) 2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩 (280 mg) のメタノール溶液 (20 ml) に 10% パラジウム-炭素 (30 mg) を加え、反応系中を水素で置換した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮することにより、6-アミノ-2-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩の粗生成物 (250 mg) を得た。

(2) 6-アミノ-2-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭酸塩の粗生成物 (250 mg) を DMF (10 ml) に溶解し、4'-(トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (260 mg)、HATU (380 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.6 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~5

0/1)で精製することにより、表題化合物(150mg)を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.36 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.03-3.14 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.66-7.74 (6H, m), 7.97 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, brs), 9.20 (1H, s)

### 【0193】

#### 実施例2

4'-フルオロ-N-(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-イソプロピル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン臭酸塩及び4'-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.37 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05-3.15 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.55-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, brs), 7.93 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, s)

### 【0194】

#### 実施例3

N-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2,3-ジメチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.43 (6H, s), 6.93 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ )

z), 7.66-7.75 (6H, m), 7.95 (1H, brs), 7.98 (2H, d, J=8.4Hz), 8.95 (1H, s)

## 【0195】

## 実施例4

N-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.51 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=9.6, 1.6Hz), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=9.6Hz), 7.70-7.78 (6H, m), 8.01 (2H, d, J=8.0Hz), 8.38 (1H, brs), 9.05 (1H, s)

## 【0196】

## 実施例5

N-(6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-ニトロ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[1,2-a]ベンズイミダゾール及び4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.87 (2H, d, J=8.4Hz), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz), 8.14 (2H, d, J=8.4Hz), 8.82 (1H, s), 10.44 (1H, s)

## 【0197】

## 実施例 6

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4'-(トリフルオロメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例 1 と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.83-7.88 (3H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.18 (3H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.30 (1H, s), 11.00 (1H, s)

【0198】

## 実施例 7

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンズアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例 1 と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.00-1.08 (2H, m), 1.10-1.18 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.56 (3H, s), 7.87 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.19-8.28 (3H, m), 8.32-8.38 (4H, m), 9.08 (1

H, s), 9.30 (1H, s), 11.11 (1H, s)

【0199】

実施例 8

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンズアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.00-1.08 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.86 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.01-8.07 (3H, m), 8.18-8.24 (3H, m), 8.46 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, s), 9.31 (1H, s), 11.05 (1H, s)

【0200】

実施例 9

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(6-フルオロ-3-ピリジル)ベンズアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(6-フルオロ-3-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$ )

z), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14-8.22 (3H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.66 (1H, s), 9.30 (1H, s), 11.00 (1H, s)

## 【0201】

## 実施例10

4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(5-クロロ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.88-0.90 (4H, m), 2.05-2.06 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.40 (2H, brs), 8.05-8.15 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.42 (1H, s)

## 【0202】

## 実施例11

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボキサミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.40-7.47 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.97-8.03 (2H, m), 8.31 (1H, dd, J=9.6, 2.0 Hz), 9.33 (1H, s), 9.37 (2H

, s), 11.44 (1H, s)

### 【0203】

#### 実施例12

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボキサミド塩酸塩  
2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.85-7.90 (2H, m), 8.31 (1H, dd,  $J=9.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 9.33 (1H, s), 9.42 (2H, s), 11.46 (1H, s)

### 【0204】

#### 実施例13

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩  
2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ),

8.30-8.38 (3H, m), 9.31 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.38 (1H, s)

【0205】

実施例 14

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.57 (3H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.84-7.94 (3H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4Hz), 8.36 (2H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 9.03 (1H, s), 9.35 (1H, s), 11.36 (1H, s)

【0206】

実施例 15

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ニコチンアミド塩酸塩

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び6-(4-フルオロフェニル)ニコチン酸を用いて実施例1と同様の操作を行った。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.00-1.07 (2H, m), 1.12-1.18 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.56 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.

3.6 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=9.6$  Hz),  
8.16 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.  
53 (1H, dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz), 9.27 (1H, d,  $J=2$   
.0 Hz), 9.29 (1H, s), 11.25 (1H, s)

## 【0207】

## 実施例16

N-(3-メチル-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ[1,2-a]ピ  
リジン-6-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベン  
ズアミド

3-メチル-6-ニトロ-2-テトラヒドロ-3-フラニルイミダゾ[1,2  
-a]ピリジン及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンゼ  
ンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白  
色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.30-2.41 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.90 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.98 (1H, q,  $J=8.0$  Hz), 4.10-4.19 (2H, m), 6.97 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.95 (1H, brs), 8.02 (3H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.18 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.96 (1H, brs), 9.00 (1H, s)

## 【0208】

## 実施例17

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-  
イル)-4-(2-ピリジル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジ  
ン及び4-(2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて、実施例1と同様の操  
作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.94-1.00 (

2 H, m), 1.02-1.07 (2 H, m), 1.96-2.02 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 6.92 (1 H, dd,  $J=9.6$ , 2.0 Hz), 7.27-7.31 (1 H, m), 7.44 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.77-7.80 (2 H, m), 7.94-7.98 (3 H, m), 8.11 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.71 (1 H, dt,  $J=4.4$ , 1.2 Hz), 8.94 (1 H, brs)

## 【0209】

## 実施例18

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.93-1.00 (4 H, m), 1.92-2.00 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.75 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.13 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.65 (1 H, dd,  $J=9.6$ , 2.4 Hz), 7.25 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.51 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.83 (1 H, brs), 8.77 (1 H, s)

## 【0210】

## 実施例19

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]プロパンアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]プロピオン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.93-0.98 (4 H, m), 1.94-2.00 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.75 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.15 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 6

. 68 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 8.37 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 8.79 (1H, s)

## 【0211】

## 実施例20

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジル]ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.87-0.91 (4H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.39 (1H, d,  $J=73.0$  Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.89 (1H, s), 10.41 (1H, s)

## 【0212】

## 実施例21

5-クロロ-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2,3'-ジピリジン-6'-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び5-クロロ-2,3'-ジピリジン-6'-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.87-0.91 (4H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.50 (3H, s), 7.42 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=9.5$  Hz)

、8.12-8.16 (1H, m)、8.23-8.28 (2H, m)、8.69-8.72 (2H, m)、8.81 (1H, dd,  $J=2.5, 1.8$  Hz)、9.00 (1H, s)、9.39 (1H, d,  $J=1.1$  Hz)、10.90 (1H, s)

## 【0213】

## 実施例 22

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.75-0.95 (4H, m), 1.65-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 6.90-7.15 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.01 (1H, s)

## 【0214】

## 実施例 23

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.47 (3H, s), 7.04 (1H, t,  $J=54.9$  Hz), 7.41 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.91 (1H, s), 9

. 10 (1H, s), 10.44 (1H, s)

【0215】

実施例 24

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.85-0.95 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.48 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=9.6Hz), 7.43 (1H, d, J=9.6Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.86 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.03 (2H, d, J=8.4Hz), 8.91 (1H, s), 10.58 (1H, s)

【0216】

実施例 25

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(メチルスルフォニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4'-(メチルスルフォニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.95-1.06 (4H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9.6, 2.0Hz), 7.45

(1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.68 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.02 (4 H, dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz), 8.18 (1 H, s), 8.96 (1 H, s)

## 【0217】

## 実施例 26

4-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(6-クロロ-3-ピリダジニル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.98 (4 H, m), 1.97 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 7.22 (1 H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.68 (1 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.95 (1 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.12 (4 H, m), 8.96 (1 H, s)

## 【0218】

## 実施例 27

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2, 3'-ジピリジン-6'-カルボキサミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び2, 3'-ジピリジン-6'-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.85-0.93 (4 H, m), 2.03-2.10 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 7.41 (1 H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.48 (1 H, dd,  $J=7.7, 4.8$  Hz), 7.63 (1 H, dd,  $J=9.5, 1.8$  Hz), 8.00 (1 H, dd,  $J=8.0, 1.8$  Hz), 8.18 (1 H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.26 (1 H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.70 (1 H, dd,  $J=8.4, 2.2$  Hz), 8.76 (1 H, ddd,  $J=4.7, 0.7, 0.7$  Hz)

, 9.00 (1H, s), 9.40 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.88 (1H, s)

## 【0219】

## 実施例 28

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(1H-ピロ-1-リル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(1H-ピロ-1-リル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.98 (2H, m), 1.13 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.57 (3H, s), 6.34 (2H, s), 7.55 (2H, s), 7.83 (2H, d  $J=8.7$  Hz), 7.84 (1H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.24 (1H, s), 10.74 (1H, s)

## 【0220】

## 実施例 29

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(5-メトキシ-2-ピリジル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(5-メトキシ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.87-0.91 (4H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.42 (2H, s), 7.53 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.91 (1H, s), 10.38 (1H, s)

## 【0221】

## 実施例 30

N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-(5-メチル-2-ピリジル)ベンズアミド

2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン及び4-(5-メチル-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (4H, m), 2.06 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.42 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.10 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.24 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.39 (1H, s)

【0222】

#### 実施例31

N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(1) エチル 6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (600mg) 及び4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (700mg) を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、エチル 6-( { [4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル } アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (360mg) を白色固体として得た。

(2) 前記(1)で得た化合物 (140mg) のTHF溶液 (15ml) に氷冷攪拌下、3Mメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (1.0ml) を加え、同温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~50/1) で精製することにより、表題化合物 (30mg) を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.48 (6H, s), 4.98 (1H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.24 (1H, s), 10.38 (1H, brs)

## 【0223】

## 実施例 32

N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンズアミド

メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ベンゼンカルボン酸を用いて実施例 31 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.52 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.99 (1H, s), 7.41 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.30-8.37 (4H, m), 8.91 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.46 (1H, s)

## 【0224】

## 実施例 33

4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]ベンズアミド

メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び5-クロロ-2-ピリジルベンゼンカルボン酸を用いて、実施例 31 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.52 (6H, s), 2.59 (3H, s), 4.99 (1H, s), 7.42 (1H, dd,  $J=9.5, 1.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 8.05-8.16 (4H, m), 8.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.91 (1H, s), 10.43 (1H, s)

【0225】

#### 実施例3.4

N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(1) メチル 3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート及び4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、メチル 3-メチル-6-( { [4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル } アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートを白色固体として得た。

(2) (1)で得られた化合物(698 mg)をTHF溶液(140 ml)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(58.4 mg)を加え、30分間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム(58.4 mg)を加え15分間攪拌した。4N水酸化ナトリウム水溶液(500  $\mu$ l)を加えた後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/1~50/1)で精製することにより、表題化合物(484 mg)を白色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.47 (3H, s), 4.57 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.97 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=9.5, 1.5$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.1

2 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.96 (1H, s), 10.44 (1H, s)

### 【0226】

#### 実施例 35

N-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-メチル-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

実施例 3 で得た化合物 (68 mg) を DMF 溶液 (10 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油状、10 mg) を加え 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (20  $\mu$ l) を加え、同温でさらに 1 時間攪拌後、反応液を水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1) で精製し、表題化合物 (12 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.23 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.52 (3H, s), 7.02 (1H, dd,  $J=9.6, 2.0$  Hz), 7.40-7.50 (6H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)

### 【0227】

#### 実施例 36

N-[2-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

1) 2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン臭酸塩及び 4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、N-(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92-1.02 (

4 H, m), 2.00-2.08 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd,  $J=9.6$ , 2.0 Hz), 7.37 (1 H, s), 7.44 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.68-7.73 (6 H, m), 7.90 (1 H, brs), 7.96 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.18 (1 H, s)

2) 1) で得た化合物 (84 mg) の THF 懸濁液 (1 ml) に、酢酸ナトリウム (132 mg)、酢酸 ( $60 \mu\text{l}$ ) 及びホルマリン ( $500 \mu\text{l}$ ) を加え、室温で9時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、酢酸エチルで結晶化することにより表題化合物 (32 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89-0.92 (4 H, m), 2.10-2.11 (1 H, m), 4.84 (2 H, d,  $J=5.1$  Hz), 5.15 (1 H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.41-7.48 (2 H, m), 7.85 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.92 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.11 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.13 (1 H, s), 10.42 (1 H, s)

### 【0228】

#### 実施例 37

4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-[2-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]ベンズアミド

2-シクロプロピル-6-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン及び4-(5-クロロ-2-ピリジル)ベンゼンカルボン酸を用いて実施例1と同様の操作を行うことにより、4-(5-クロロ-2-ピリジル)-N-(2-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ベンズアミドを白色固体として得た。さらに得られた化合物を、実施例36と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89-0.92 (4 H, m), 2.09-2.13 (1 H, m), 4.84 (2 H, d,  $J=4.8$  Hz), 5.15 (1 H, t,  $J=4.8$  Hz), 7.41-7.49 (2

H, m)、8.05-8.15 (4H, m), 8.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=2.6, 0.7$  Hz), 9.12 (1H, s), 10.43 (1H, s)

## 【0229】

## 実施例 38

N- {3-メチル-2- [(2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4' - (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド

(1) オキシ塩化リン ( $112 \mu\text{l}$ ) を DMF 溶液 ( $5 \text{ ml}$ ) に加え、 $80^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。放冷し、室温下、実施例 34 で得た N- [2- (ヒドロキシメチル) -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4' - (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド ( $170 \text{ mg}$ ) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮することにより、N- [2- (クロロメチル) -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4' - (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド ( $119 \text{ mg}$ ) を得た。(2) 前記 (1) で得た化合物 ( $24 \text{ mg}$ )、2-ピロリドン ( $77 \mu\text{l}$ ) の DMF 溶液 ( $2.0 \text{ ml}$ ) に、水素化ナトリウム (60% 油状、 $40 \text{ mg}$ ) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール =  $90/1 \sim 30/1$ ) で精製することにより、表題化合物 ( $6 \text{ mg}$ ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta \text{ ppm}$ ): 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.49 (3H, s), 3.46 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.60 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=9.5, 1.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.70-7.73 (6H, m), 8.02 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.30 (1H, br s), 8.96 (1H, s)

## 【0230】

## 実施例 39

N- (2- { [アセチル (メチル) アミノ] メチル} -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド

実施例 34 で得た化合物 (39 mg) の THF-DMF 混合溶液 (3 ml; 1:1 重量比) に、氷冷下トリエチルアミン (193  $\mu$ l)、メタンスルフォニルクロライド (53 mg) を加え、同温で 3 時間攪拌した。次いで、2 M メチルアミンのメタノール溶液 (5 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣を THF-クロロホルム混合溶液 (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (400  $\mu$ l)、アセチルクロライド (50 mg) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~30/1) で精製することにより、表題化合物 (2 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.98 (2H, s), 2.12 (1H, s), 2.35 (1H, s), 2.54 (2H, s), 2.95 (1H, s), 3.12 (2H, s), 4.64 (2/3H, s), 4.74 (4/3H, s), 7.00 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.75 (5H, m), 8.04 (3H, m), 8.99 (1H, m)

## 【0231】

## 実施例 40

N- {2- [(ジメチルアミノ) メチル] -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

実施例 34 で得た化合物 (210 mg) の THF-DMF 混合溶液 (5 ml; 1:1 重量比) に、氷冷下トリエチルアミン (1.0 ml)、メタンスルフォニルクロライド (290 mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。次いで、2 M ジメチルアミンの THF 溶液 (5 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌した。減圧下濃縮

後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=90/1~30/1）、次いで逆相HPLC [アセトニトリル/水 (0.1%トリフルオロ酢酸)=10/90~90/10] で精製することにより、表題化合物 (10mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.56 (3H, s), 2.82 (6H, s), 4.86 (2H, s), 7.73 (2H, s), 7.88 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.97 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 9.13 (1H, s), 10.64 (1H, s)

【0232】

#### 実施例 41

N- {2- [アセチル (メチル) アミノ] -3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド

(1) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチル-N- (3-メチル-6-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド (580mg) 及び 4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボン酸 (510mg) を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、N- {3-メチル-2- [メチル (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド (610mg) を白色固体として得た。

(2) 前記(1)で得た化合物 (600mg) をメタノール (25ml) -ジイソプロピルエチルアミン (5ml) の混合溶液に加え、80℃で一昼夜攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した固体を酢酸エチルで洗浄することにより、N- [3-メチル-2- (メチルアミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -4'- (トリフルオロメチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド (132mg) を白色固体と

して得た。

(3) 前記(2)で得た化合物 (20 mg) を THF-アセトニトリル混合溶液 (3 ml; 1:1 重量比) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (500  $\mu$ l)、アセチルクロライド (40  $\mu$ l) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=90/1~30/1) で精製することにより、表題化合物 (3 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.90 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.30 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.70-7.80 (6H, m), 7.97-8.05 (3H, m), 9.10 (1H, s)

#### 【0233】

##### 実施例 42

4-(4-クロロフェニル)-N-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

(1) 2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg) のメタノール溶液 (40 ml) に10%パラジウム-炭素 (50 mg) を加え、反応系中を水素で置換した後、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を THF に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (321  $\mu$ l)、フェニルクロロホルメート (290  $\mu$ l) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、フェニル N-(2-シクロプロピル-3-メチル-6-ニトロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)カーバメート (480 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.92-1.00 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.44 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.99

(1H, br s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 8.50 (1H, br s)

(2) 前記(1)で得た化合物(50mg)のTHF溶液に4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(34mg)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(24 $\mu$ l)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=80/1)で精製することにより、表題化合物(42mg)を白色個体として得た。

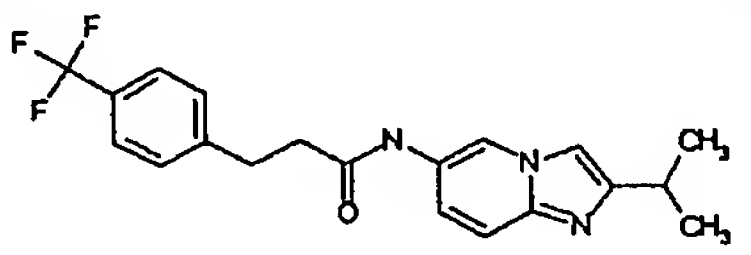
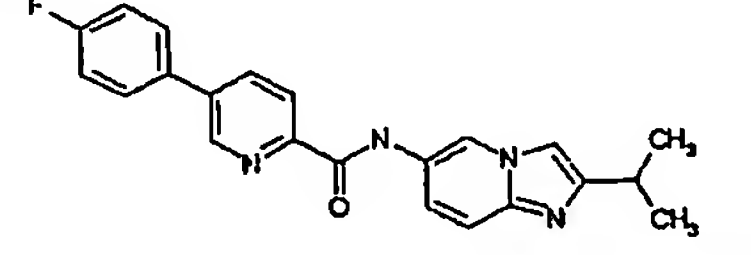
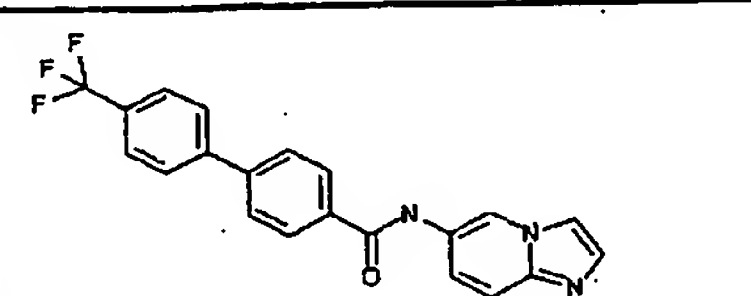
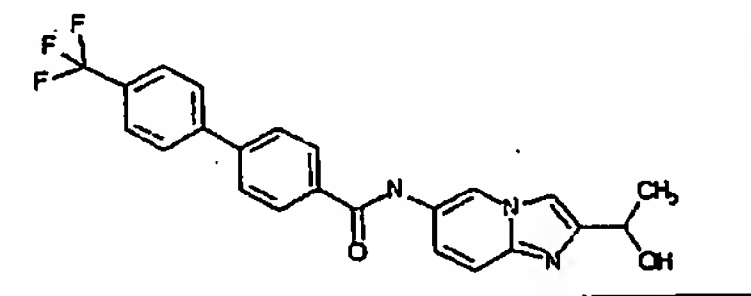
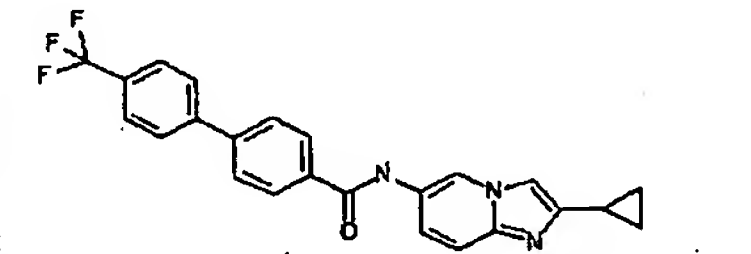
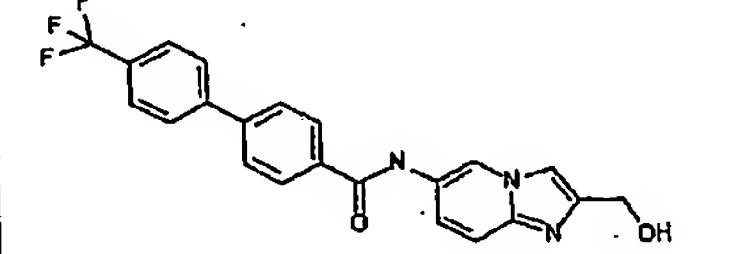
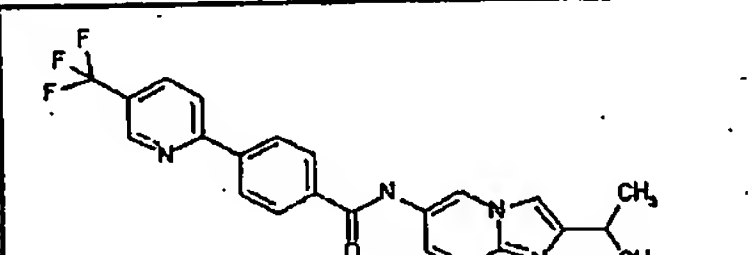
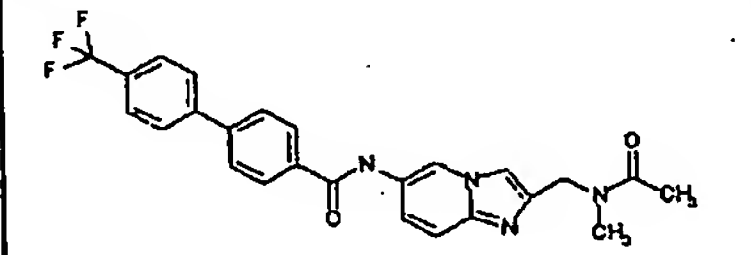
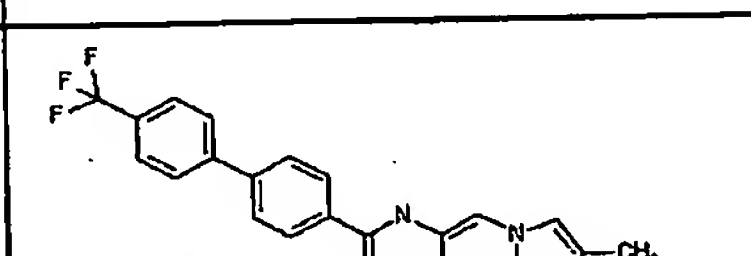
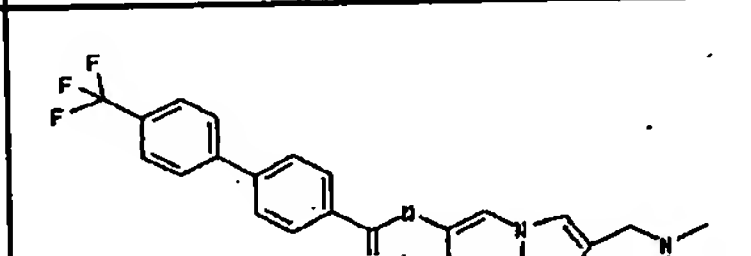
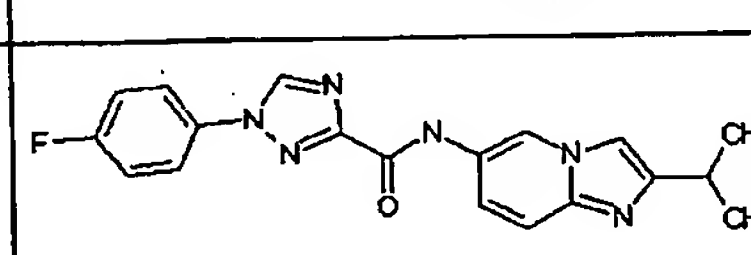
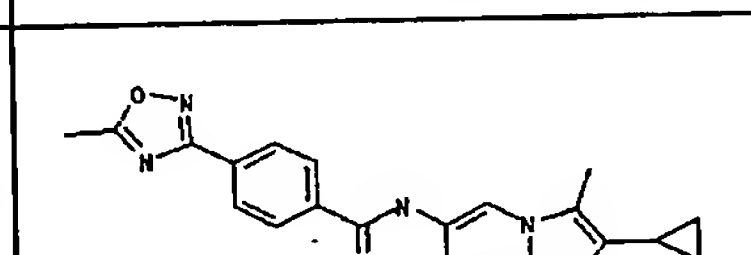
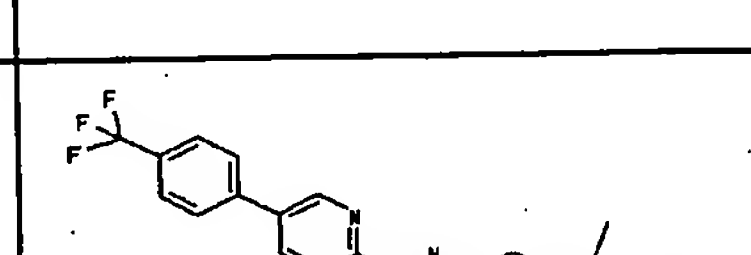
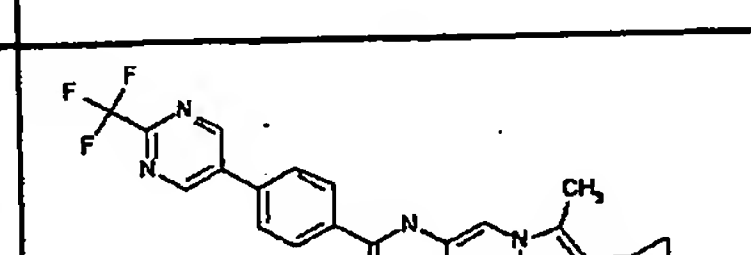
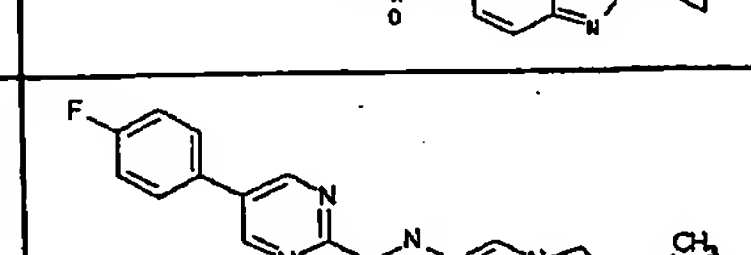
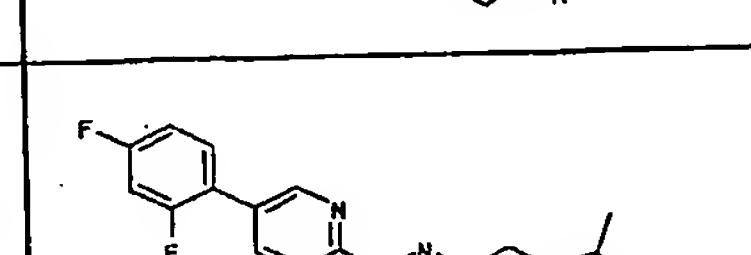
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 0.82-0.90 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.17-3.26 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 5.20 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=9.6, 1.6Hz), 7.27 (1H, d, J=9.6Hz), 7.35 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 8.42 (1H, s), 8.48 (1H, s)

#### 【0234】

上記実施例以外にも、以下の構造で示す化合物を合成した。尚、分子量は、エレクトロスプレーイオン化法(ESI)により測定した。

#### 【0235】

## 【化 2 2】

No	構造式	[M+H] <sup>+</sup>	No	構造式	[M+H] <sup>+</sup>
43		376	51		375
44		382	52		426
45		422	53		412
46		425	54		467
47		396	55		439
48		365	56		374
49		438	57		438
50		376	58		406

## 【0 2 3 6】

## 【化 23】

No	構造式	[M+H] <sup>+</sup>	No	構造式	[M+H] <sup>+</sup>
59		425	67		434
60		389	68		425
61		450	69		424
62		503	70		438
63		390	71		438
64		426	72		377
65		397	73		408
66		412	74		450

【0237】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は、MCH-1R拮抗作用を有し、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例え

ば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

特許出願人 萬有製薬株式会社

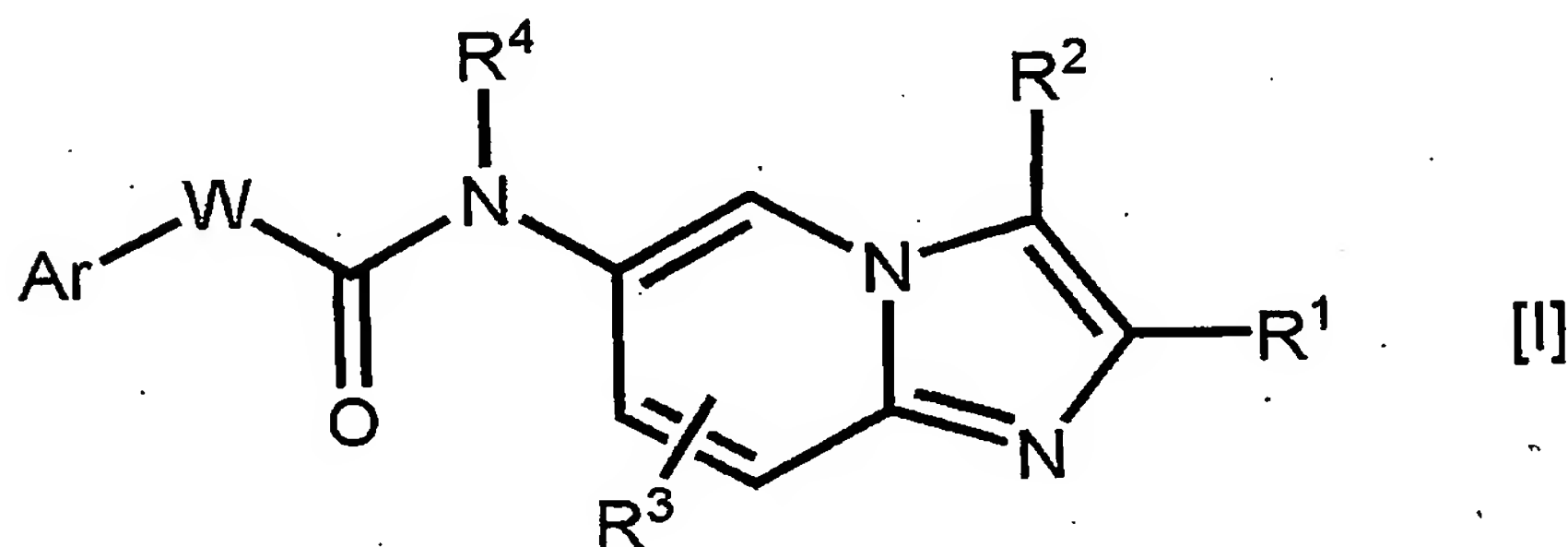
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用な、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、C<sub>1-6</sub>アルキル基等を表し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、水素原子、メチル基等を表し、Wは、1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環等を表し、Arは、置換基を有してもよい芳香族複素環等を表す。] で表されるイミダゾピリジン誘導体を有効成分とする。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-207632
受付番号	50301350215
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成15年 8月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 8月15日
-------	-------------

特願 2003-207632

出願人履歴情報

識別番号

[000005072]

1. 変更年月日

1990年 8月 7日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

氏名

萬有製薬株式会社